Aus der Neurologischen Universitätsklinik und Poliklinik
Würzburg

Direktor: Professor Dr. H.G. Mertens

IgG IM LIQUOR UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER PERMEABILITÄTSVERHÄLTNISSE AN DER BLUTHIRNSCHRANKE

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Christine Seufert

aus Friedberg

Würzburg, den 5. April 1982

Aus der Neurologischen Universitätsklinik und Poliklinik
Würzburg

Direktor: Professor Dr. H.G. Mertens

IgG IM LIQUOR UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER PERMEABILITÄTSVERHÄLTNISSE AN DER BLUTHIRNSCHRANKE

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Christine Seufert
aus Friedberg

Würzburg, den 5. April 1982

Referent:	Professor Dr. H.G. Mertens
Korreferent:	Professor Dr. D. Dommasch
Dekan	Professor Dr. K.-A. Bushe

Tag der mündlichen Prüfung: 28.7.1982

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
Verzeichnis der benutzten Abkürzungen		III
1.	EINLEITUNG	1
1.1	Zielsetzung der vorliegenden Arbeit	1
1.2	Theoretische Vorüberlegungen	2
1.2.1	Aspekte zur Anatomie der Bluthirnschranke und Konsequenzen für den Proteinübertritt in den Liquorraum	2
1.2.2	Produktionsmechanismen des Liquors	3
1.2.3	Herkunft physiologischer Liquorproteine und Beurteilung der Permeabilitätsverhältnisse an der Blutliquorschranke anhand von Alb_L/Alb_S	4
1.2.4	Ursachen pathologischer Proteinveränderungen, klinische Bedeutung der Liquorproteinbestimmung, IgG-Eigensynthese im Zentralnervensystem	6
1.2.5	Leukozytenkinetik im Liquor während des Verlaufs entzündlicher Erkrankungen des ZNS	9
2.	MATERIAL UND METHODE	12
2.1	Physikalische Grundlagen der immunologischen Bestimmung der IgG-Konzentration	12
2.2	Einteilung in Gruppen	14
2.3	Routinebearbeitung der Liquorproben	14
2.4	Material und Reaktionstemperatur	14
2.5	Arbeitsgang	15
2.6	Zuverlässigkeit	16
3.	DARSTELLUNG DER ERGEBNISSE	17
3.1	Statistische Verfahren	17
3.1.1	Verwendete Variable, Bedingungen für die Gruppenbildung	17
3.1.2	Verwendete Tests	17

		Seite
3.2	Ergebnisse der einzelnen Gruppen	19
3.2.1	Die Kontrollgruppe	19
3.2.2	Die MS-Gruppe	21
3.2.3	Gruppe der Patienten mit septischer Meningitis	23
3.2.4	Gruppe der Patienten mit aseptischer Meningitis	26
3.3	Intracerebrale IgG-Synthese in den vier Gruppen	28
3.3.1	Intracerebrale IgG-Synthese in der Kontrollgruppe	28
3.3.2	Intracerebrale IgG-Synthese bei der MS-Gruppe	29
3.3.3	Intracerebrale IgG-Synthese bei entzündlichen Erkrankungen des Zentralnervensystems	34
4.	DISKUSSION DER ERGEBNISSE	36
5.	ZUSAMMENFASSUNG	45
6.	BIBLIOGRAPHIE	48

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

A	$(Alb_L/Alb_S) \cdot 1000$
Alb_L	Albuminkonzentration im Liquor
Alb_S	Albuminkonzentration im Serum
Alb_L/Alb_S	Liquor-Serum-Quotient des Albumin
$Gesamteiweiß_L$	Konzentration des Gesamteiweiß im Liquor
I	$(IgG_L/IgG_S) \cdot 1000$
IgG_L	IgG-Konzentration im Liquor
IgG_S	IgG-Konzentration im Serum
IgG_L/IgG_S	Liquor-Serum-Quotient des IgG
IgG_P	im Liquor synthetisierte IgG-Mindestmenge
IgG_{diff}	$IgG_L - IgG_P$, Serumanteil der IgG-Liquorkonzentration
p_n	Wahrscheinlichkeit für Normalverteilung, $p > 0,05$
p(r)	Wahrscheinlichkeit für Korrelation, $p < 0,05$, Wahrscheinlichkeit für keine Korrelation, $p > 0,05$
p(U)	Wahrscheinlichkeit für Gleichheit, $p > 0,05$; Wahrscheinlichkeit für Verschiedenheit, $p < 0,05$
r	Spearman'scher Korrelationskoeffizient
s_M	Streuung des Mittelwerts
$\bar{x}$	arithmetischer Mittelwert
$\tilde{x}$	Median
ZNS	Zentralnervensystem

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543522_0095

1. EINLEITUNG

1.1 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Die Bestimmung der Konzentration verschiedener Proteine im Liquor gehört heute zu den Routineuntersuchungen, da ihre Kenntnis zur Sicherung der Diagnose notwendig ist. Die Bestimmungsmethoden, z.B. die radiale Immundiffusion (Mancini), das Elektroimmunassay (Laurell) und die Lasernephelometrie (38), sind in den letzten Jahren einfacher und schneller geworden. Heute existieren recht genaue Vorstellungen über die Herkunft der einzelnen Liquorproteine. 1942 wurde festgestellt, daß das Proteinmuster des Liquors dem des Serums entspricht und daß Veränderungen des Proteinmusters im Serum gleichsinnige Veränderungen des Liquorproteinmusters nach sich ziehen können (23). Daraus leitete sich die Annahme ab, daß Liquorproteine aus dem Serum sezerniert oder filtriert werden. 1958 wurde dann für die menschliche Bluthirnschranke bestätigt, daß ein dynamisches Gleichgewicht zwischen Liquor- und Serumalbumin besteht (19-21).

1935 und 1942 (24,30) tauchte zum ersten Male die Vermutung auf, daß Antikörper im ZNS gebildet werden könnten. Bei MS-Patienten wurde diese Hypothese dann auch bestätigt (55,56, 59,61). Durch neuere Arbeiten (9,10,32,34,40,41) konnte die intracerebrale IgG-Synthese besser erkannt und quantitativ bestimmt werden.

Bei Patienten mit akut und chronisch entzündlichen Erkrankungen des ZNS wird eine vermehrte Stimulierbarkeit seines humoralen Immunsystems vermutet (43), weil im Liquor signifikant mehr SIg-Lymphozyten, die die wichtigste Untergruppe der B-Lymphozyten sind, gefunden wurden. Eine lose Korrelation zwischen der Anzahl der SIg-Lymphozyten und der Liquor-IgG-Konzentration ist für eine akute Virusinfektion des ZNS nachgewiesen worden. Es ist jedoch bisher schwierig, die cerebrogene IgG-Synthese direkt nachzuweisen, da es wegen der zum Teil erheblichen Funktionsstörungen der Bluthirn-

schranke nicht möglich ist, den Anteil der IgG-Konzentration, der aus dem Liquorraum ins Serum diffundiert ist, von dem zu trennen, der intracerebral synthetisiert wurde.

Zielsetzung dieser Arbeit soll es nun sein, den Normbereich für IgG im Liquor zu bestätigen, den Serum/Liquorquotienten für IgG und den IgG-Index (7) für die Diagnosen gesund, MS, septische und aseptische Meningitis zu bestimmen und zu prüfen, ob es signifikante Unterschiede für diese Größen zwischen den einzelnen Gruppen gibt und ob sie diagnostisch verwertbar sind. Die intracerebrale IgG-Synthese bei Normalpersonen und MS-Patienten ist ebenfalls Gegenstand der Analyse. Darüber hinaus soll versucht werden, die intracerebrale IgG-Synthese bei Patienten mit akut entzündlichen Prozessen des ZNS nachzuweisen.

1.2 Theoretische Vorüberlegungen

1.2.1 Aspekte zur Anatomie der Bluthirnschranke und Konsequenzen für den Proteinübertritt in den Liquorraum

Intracerebral findet man drei Arten von Kapillaren. Der erste Typ weist ein lückenloses Endothel auf einer lückenlosen Basalmembran auf. Das Endothel ist an vielen Stellen durch intracelluläre Filamente abgedichtet. Die Pinozytoseaktivität ist daher sehr gering. Dieser sog. kontinuierliche Typ ist im ZNS am meisten verbreitet und bedingt wahrscheinlich die relative Undurchlässigkeit der Gehirnkapillare für Proteine (26).

Daneben gibt es Kapillare mit gefenstertem Endothel. Diese Fenster oder Poren sind entweder durchgehende Perforationen, oder sie sind mit einer dünnen Plasmamembran verschlossen. Auch hier ist die Basalmembran lückenlos. Diesen Typ findet man häufig in zirkumventrikulären Organen, Epiphyse, Subkommissural- und Subfornikalorgan, Hypophyse, Area postrema und Plexus choroideus.

Der dritte, diskontinuierliche Typ zeigt große unverschlossene Fenster im Endothel. Die Basalmembran fehlt oder ist stark unterbrochen (11).

Diese Fenster, groß genug, um allen Serumproteinen den Übertritt in den Liquorraum zu ermöglichen (11), können als Haupttransportweg für Serumproteine in den Liquor angesehen werden, da auch die größten β-Lipoproteinmoleküle im Liquor gefunden werden, trotz der relativen Undurchlässigkeit der Bluthirnschranke (11,26). Dann jedoch muß die dünne Plasmamembran, die aus dem Plasmalemm des Endothels durch starke Verminderung entstanden ist, für große Moleküle durchlässig geworden sein oder ihre Kontinuität verloren haben, und die vernetzten Filamente der Basalmembran, die in eine amorphe hydrophile Matrix eingelagert sind, müssen jetzt den Filtrationsmechanismus bewirken (11).

1.2.2 Produktionsmechanismen des Liquors

Der Liquor wird vom Plexus chorioideus nicht nur durch Filtration des Blutplasmas gebildet, sondern es handelt sich eher um einen Sekretionsprozeß. Denn vergleicht man Liquor und experimentell gewonnenes Plasmadialysat, so fällt auf, daß es charakteristische Konzentrationsunterschiede für Proteine gibt (29,53). Tabelle 1.2.2 zeigt einige Beispiele (61).

Tabelle 1.2.2 (nach Ch. Laterre, gekürzt)

	Liquor	Plasmadialysat
Albumin	$58,5 \pm 6,7$	$62,7 \pm 5,7$
γ-Globulin	$9,5 \pm 2,4$	$8,6 \pm 4,6$
α_2-Globulin	$4,6 \pm 1,4$	$5,0 \pm 2,3$

alle Angaben sind in mg/dl

1958 haben Fishman und Mitarbeiter nachgewiesen (13), daß beim Proteinaustausch zwischen Liquor und Serum neben dem

Plexus choroideus auch die Piakapillare eine Rolle spielen können.
Als Mechanismen für die Bildung von Liquor sind denkbar:

- die Sekretion des Liquors in die Ventrikel durch den Plexus choroideus (61),
- die Filtration von Plasma in die Liquorräume durch die klassische Bluthirnschranke und durch Piakapillare unabhängig vom Plexus chorioideus,
- die Filtration durch große Poren, die die Passage von Makromolekülen ermöglichen (11).

1.2.3 Herkunft physiologischer Liquorproteine und Beurteilung der Permeabilitätsverhältnisse an der Bluthirnschranke anhand von Alb_L/Alb_S

Zahlreiche Untersuchungen haben gezeigt, daß die Liquorproteine im gesunden Organismus aus dem Serum stammen (5,9,10, 15,17,29). Die Konzentrationsquotienten vieler Proteine zwischen Liquor und Serum korrelieren besser mit der Größe ihrer hydrodynamischen Durchmesser als mit ihrem Molekulargewicht (9). Unter hydrodynamischem Durchmesser versteht man den Durchmesser, den die Proteinmoleküle im Plasma haben. Je kleiner also der hydrodynamische Durchmesser ($\bar{R}$) ist, desto besser diffundiert das betreffende Molekül in den Liquorraum, desto größer ist dann auch die Konzentration des betreffenden Proteins im Liquor und umgekehrt.

Bei Proteinen mit einem Molekulargewicht von über 100 000 ist das sehr gut zu sehen. Tabelle 1.2.3.1 (nächste Seite) verdeutlicht das an einigen Beispielen.

Je mehr das Verhältnis $R/\bar{R}$ sich 1 nähert, desto kugelförmiger (größtmögliches Volumen bei kleinster Oberfläche) befindet sich das betreffende Molekül in Lösung und desto eher kann es die Bluthirnschranke durch die großen Poren passieren. So entsteht das Liquorproteinmuster als Abbild des Serumproteinmusters, wobei die Permeation der Proteine in den Liquorraum

Tabelle 1.2.3.1 (modifiziert nach Laterre und Felgenhauer)

	Molgewicht	R (geometr.Ø)	$R/\bar{R}$
Albumin	68000	38 Å	1,29
IgG	150000	53,4 Å	1,53
Fibrinogen	340000	108 Å	2,34
α_2-Makroglobulin	798000	93,4 Å	1,52

von deren Partikelgröße und die Liquorkonzentration der Proteine abhängig von ihrem Plasmaspiegel ist (29).

Jede Störung der Bluthirnschrankenfunktion beeinträchtigt das dynamische Gleichgewicht (16) der Proteinkonzentrationen, weil es die Passage von größeren Proteinpartikeln in den Liquorraum erleichtert. Dabei werden die typischen Serum/Liquor-Unterschiede verwischt.

Da Albumin nur in der Leber produziert wird und somit ein liquorfremdes Protein ist, das unter den Bedingungen eines dynamischen Gleichgewichtes durch die intakte Bluthirnschranke diffundiert (15-17), ist es gerechtfertigt, anhand des Konzentrationsgradienten Alb_L/Alb_S den Grad der Permeabilitätsstörung an der Bluthirnschranke anzugeben. Nach Tabelle 1.2.3.2 können Schrankenstörungen so eingeteilt werden (46):

Tabelle 1.2.3.2

Alb_L/Alb_S	Art der Störung der Permeabilitätsverhältnisse
0,003 - 0,007	normale Verhältnisse
0,0076 - 0,014	leicht gestörte Verhältnisse
0,014 - 0,033	mittelschwer gestörte Verhältnisse
0,033 - 0,10	schwer gestörte Verhältnisse
größer als 0,10	Zusammenbruch der Schrankenfunktion

1.2.4 Ursachen pathologischer Proteinveränderungen, klinische Bedeutung der Liquorbestimmung, IgG-Eigensynthese im Zentralnervensystem

Eine Art pathologischer Liquorproteinveränderungen wird meist durch Erhöhung der entsprechenden Serumproteine verursacht (Spiegeltyp). Die Bluthirnschranke muß dabei nicht geschädigt sein, so daß die Konzentrationsquotienten der einzelnen Proteine physiologischen Verhältnissen entsprechen. Die Konzentrationen der Liquorproteine steigen entsprechend denen des Blutplasmas, ohne daß sich intracerebral Entzündungsprozesse abspielen. Das ist vor allem bei Gammopathien der Fall.

Bei entzündlichen Erkrankungen der Meningen und des ZNS wird die Funktion der Bluthirnschranke mehr oder weniger stark beeinträchtigt, so daß man in besonders schweren Fällen fast die Proteinzusammensetzung des Plasmas im Liquor findet (5, 29). In weniger schweren Fällen findet man eine relative Erhöhung der Proteinfraktionen, besonders der Globulinfraktion, im Liquor (transsudativer Typ) (5, 9, 29). Als Ausdruck der Schädigung der Bluthirnschrankenfunktion vom transsudativen Typ findet sich ein Anstieg der Konzentrationsgradienten der einzelnen Proteine.

Als eine weitere Ursache einer Vermehrung des Liquor-IgG wird, neben einem vermehrten Einstrom durch Störung der Schrankenfunktion, eine intracerebrale IgG-Synthese diskutiert. Beispielsweise kann die IgG-Menge, die bei MS oder subakuter sklerosierender Panencephalitis im Liquor gefunden wird, nicht durch Diffusion von IgG-Molekülen aus dem Plasma in den Liquor erklärt werden (29).

Für die Erkennung neuroimmunologischer Prozesse ist die Differenzierung, ob die Erhöhung der Liquor-IgG-Konzentration auf vermehrten IgG-Einstrom aus dem Plasma oder auf intracerebraler IgG-Synthese beruht, von großer Bedeutung. Für diese Unterscheidung ist der IgG-Index (7) gut geeignet, denn sein deutlicher Anstieg beweist, daß die erhöhte Liquor-IgG-Konzentration unabhängig von der IgG-Serumkonzentration ist und

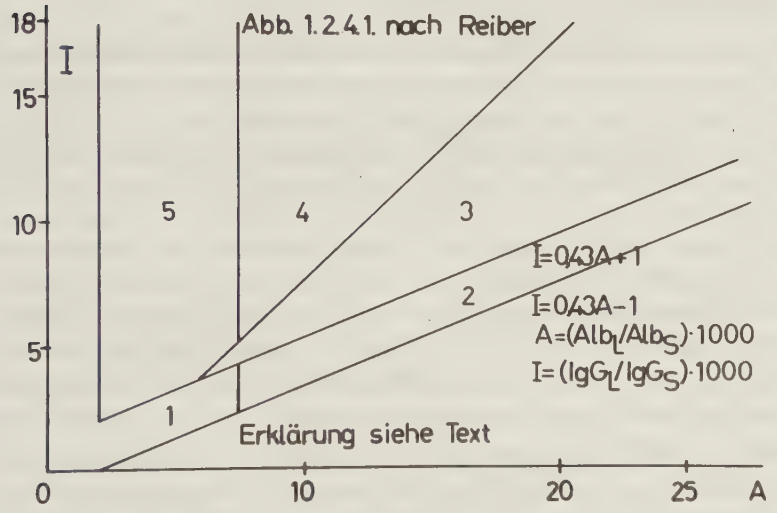
daß sie nicht durch eine gesteigerte Permeabilität der Bluthirnschranke bedingt ist.

Für die Berechnung des intracerebral synthetisierten IgG_P wurde in der vorliegenden Arbeit die von Reiber (40) angegebene Gleichung verwendet:

$$IgG_P = IgG_L - (0{,}43\ (Alb_L/Alb_S) + 0{,}001) \cdot IgG_S$$

wenn die Bedingung $0{,}0018 \leq Alb_L/Alb_S \leq 0{,}0074$ (vgl. Verzeichnis der Abkürzungen am Anfang der vorliegenden Arbeit erfüllt wird.

Da man die Gleichung wegen der Bedingung $0{,}0018 \leq Alb_L/Alb_S \leq 0{,}0074$ nicht auf Patienten mit Schrankenstörung anwenden kann, wurde das Schema, das die Abbildung 1.2.4.1 zeigt, zur Charakterisierung der Liquorproteinkonzentrationen entwickelt. Die theoretischen Grundlagen dieser Grafik werden im folgenden erläutert.



Bei der Bestimmung der individuellen Permeabilitätsverhältnisse eines Probanden wird der Liquor-Serum-Quotient des Albumin dahingehend interpretiert, daß die Bluthirnschranke um so durchlässiger ist, je größer der Quotient ist. Aufgrund des größeren hydrodynamischen Durchmessers passiert das IgG-Molekül die Schranke schlechter als das Albuminmolekül, was in der empirischen Beziehung $I=0,43A$ quantitativ zu erfassen ist. Die Geraden $I=0,43A \pm 1$ begrenzen den 2s-Vertrauensbereich (40). In diesem Bereich liegen mit einer Wahrscheinlichkeit von 96% die Normalwerte. Damit läßt sich bei bekanntem A auch der im Normalfall zu erwartende Wertebereich für I angeben (Bereich 1 des Schemas). Dieser Normalbereich ist für die Grenzen $1,8 \leq A \leq 7,4$ und $0,43A-1 \leq I \leq 0,43A+1$ definiert.

Werte von I, die signifikant größer sind als $0,43A+1$ und für die $1,8 \leq A \leq 7,4$ gilt, liegen im Bereich 5 der Grafik. Bei Patienten, von denen solche Werte stammen, ist ein pathologischer Anstieg der IgG-Liquorkonzentration im Sinne einer intracerebralen IgG-Synthese wahrscheinlich. Werte von MS-Patienten zum Beispiel liegen in diesem Bereich 5.

Eine pathologische Funktionsstörung der Bluthirnschranke ist zu diagnostizieren, wenn die Werte von A größer als 7,4 sind, die dann in den Bereichen 3 und 4 der Abbildung 1.2.4.1 liegen, die neben dem gemeinsamen Merkmal $A>7,4$ folgende Bereichsgrenzen aufweisen: Die untere Begrenzungslinie des Bereichs 3, bei dem der Verlust der Filterfunktion der Bluthirnschranke angenommen wird, weshalb die Bluthirnschranke für große Moleküle permeabler geworden ist, ist $I=0,43A+1$. $I=0,43A+1$ würde der IgG-Menge entsprechen, die unter physiologischen Verhältnissen maximal in den Liquorraum diffundiert ist. Werte von Patienten mit Gefäß- und Tumorprozessen oder mit mechanischen Obstruktionen liegen im Bereich 3 (41).

Kommt zur Schrankenstörung eine zusätzliche entzündliche Reaktion mit intracerebraler IgG-Synthese, so verschieben sich die Werte für I in den Bereich 4. Man würde erwarten, daß Werte von Patienten mit Meningitis oder anderen entzündlichen Erkrankungen des ZNS in diesem Bereich liegen.

Liquorproteinprofile, die im Bereich A>7,4 und 0,43A-1 ≤ I ≤ 0,43A+1 liegen (Bereich 2 des Schemas), entsprechen dem schon erwähnten Spiegeltyp, bei dem die Filterfunktion der Bluthirnschranke nicht gestört ist, was in der erhalten gebliebenen Proportionalität der Konzentrationsgradienten seinen mathematischen Ausdruck findet (41). Werte von Patienten mit Gammopathien liegen in diesem Bereich 2.

1.2.5 Leukozytenkinetik im Liquor während des Verlaufes entzündlicher Erkrankungen des ZNS

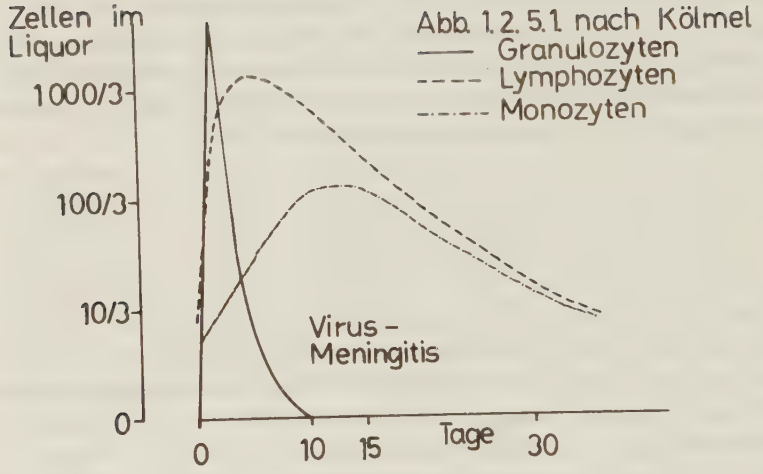
Differenziert man die Leukozyten des Liquors aus, am besten nach dem Sayk'schen Verfahren (27), so findet man bei gesunden Patienten fast nur Lymphozyten. Wegen der geringen Zellzahl im Liquor ist das Verhältnis der T- und B-Lymphozyten bis jetzt noch nicht bestimmt worden (32).

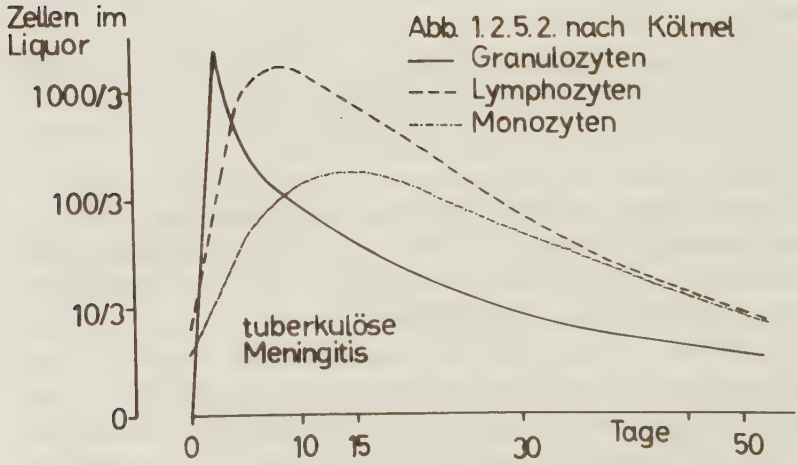
Bei der multiplen Sklerose findet man im Liquor neben Lymphozyten auch Monozyten. Diese Makrophagen können an immunbiologischen Vorgängen mitwirken, indem sie im Zusammenhang mit der Phagozytose antigene Informationen bilden und weitergeben können (30).

Bei der Virusentzündung des ZNS fehlen die Neutrophilen, man findet nur Lymphozyten und Monozyten im Liquor, wie der Abbildung 1.2.5.1 zu entnehmen ist (siehe Seite 10).

Man erkennt, daß oft nur deshalb keine Neutrophilen im Zellbild des Liquors mehr zu finden sind, weil wegen des meist schleichenden Beginns der Liquor erst zu einem Zeitpunkt entnommen wird, zu dem die Neutrophilen schon wieder nahezu restlos aus dem Zellbild verschwunden sind.

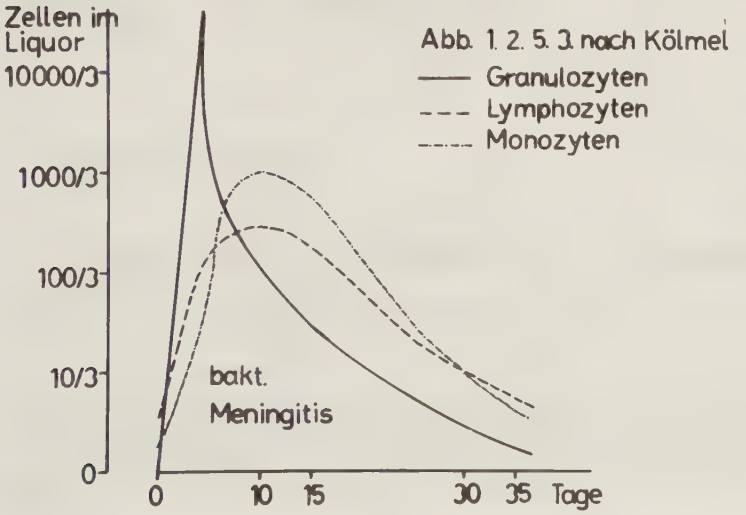
Das Zellbild der tuberkulösen Meningitis (vgl. Abb.1.2.5.2, Seite 10) ist in Bezug auf das Erscheinen und den Abfall der Lymphozyten dem der Virusmeningitis sehr ähnlich, weshalb die beiden in der Gruppe der aseptischen Entzündungen zusammengefaßt werden können (32).


Zellen im Liquor
1000/3
100/3
10/3
0
Abb. 1.2.5.1 nach Kölmel
Granulozyten
Lymphozyten
Monozyten
Virus – Meningitis
0
10
15
Tage
30


Zellen im Liquor
1000/3
100/3
10/3
0
Abb. 1.2.5.2. nach Kölmel
Granulozyten
Lymphozyten
Monozyten
tuberkulöse Meningitis
0
10
15
30
Tage
50

Bei der bakteriellen (eitrigen oder septischen) Meningitis werden neben Lymphozyten und Monozyten auch neutrophile Granulozyten im Liquor gesehen. Diese Mikrophagen phagozytieren Krankheitserreger, bilden aber keine Antikörper. Durch die Phagozytose werden die Granulozyten stark beschädigt und zerfallen daher sehr schnell. Es ist deshalb empfehlenswert, nach der Liquorentnahme sobald wie möglich die Zellzahl zu bestimmen und das zytologische Präparat anzufertigen, da sonst eine falsch niedrige Zellzahl und ein falscher zytologischer Befund das Ergebnis sein können. Die Granulozyteninvasion in den Liquorraum kann innerhalb weniger Stunden stattfinden.

Bei günstigem Verlauf und unter einer wirksamen Therapie kommt es zu einem Granulozytensturz bei gleichzeitigem Anstieg der Lymphozyten und Monozyten, jeweils mit Zeichen der Transformation bzw. der Aktivierung. Monozyten eliminieren Bakterien und beseitigen Zelltrümmer durch Phagozytose. Lymphozyten, insbesondere B-Lymphozyten, die zu Plasmazellen differenzieren, werden in der zweiten Phase der Entzündung im Liquor vermehrt gefunden und scheinen IgG zu synthetisieren. In der Heilungsphase fällt die Zahl der drei Zellarten parallel.

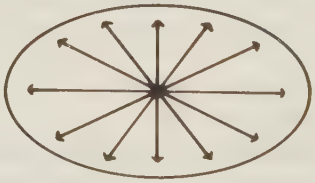


2. MATERIAL UND METHODE

2.1 Physikalische Grundlagen der immunologischen Bestimmung der IgG-Konzentration

Bei der Lasernephelometrie, die in der vorliegenden Arbeit zur Bestimmung der IgG-Konzentration in Liquor und Serum angewendet wurde, werden Immunkomplexe (IgG-Anti-IgG) bestimmt. Im Vergleich zur Photometrie wird bei der Nephelometrie (griech. Nebel) Licht registriert, das durch Streuung an Partikeln diffus im Raum verteilt wird. Je nach Partikelgröße und Wellenlänge ergeben sich charakteristische Formen der Intensitätsverteilung des Streulichtes: die Rayleigh-Streuung, wenn der Durchmesser der Partikel kleiner als die verwendete Wellenlänge ist, und die Mie-Streuung, wenn der Durchmesser der Partikel größer als die Wellenlänge ist (vgl. die Skizzen 1 und 2).

Skizze 1



Rayleigh-streuung

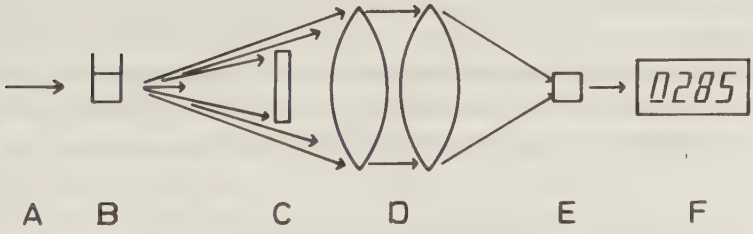
Skizze 2

Mie-streuung

Da der Durchmesser der IgG-Immunkomplexpartikel größer als die im Lasernephelometer verwendete Wellenlänge des Anregungslichts ist, beobachtet man hauptsächlich die Mie-Streu-

ung. Die Länge der Vektoren in den Skizzen ist ein Maß für die Intensität des Streulichts. Aus Skizze 2 wird deutlich, daß es sinnvoll ist, die IgG-Immunkomplexe im Vorwärtsstreulicht zu messen. Die für die Bestimmung erforderlichen Laserstrahlen werden durch ein He-Ne-Gaslasergerät erzeugt, Wie schon erwähnt, wird das Vorwärtsstreulicht gemessen, wobei das direkte (mit einem Streuwinkel von 0°) nur schwer meßbar ist, da es vom Anregungslicht (A) aus der Laserquelle überlagert wird. Deshalb muß dieses Licht durch eine Lichtfalle (C) hinter der Küvette (B) eliminiert werden, so daß das Vorwärtsstreulicht in einem Raumwinkelbereich von 5° - 12° gemessen werden kann (vgl. Abb.2.1).

Abb. 2.1. Strahlengang beim Lasernephelometer



Erklärung siehe Text

Eine mit Reaktionsflüssigkeit gefüllte Einweghalbmikroküvette wird in den Strahlengang gebracht. Das durch die Immunkomplexe besonders intensiv nach vorwärts gestreute Licht wird mit einem Linsensystem (D) auf eine Photodiode (F) gebündelt. Das Photodiodensignal, das der Streulichtintensität proportional ist, wird mit einem hochohmigen Digitalvoltmeter nachgewiesen, das einen Meßbereich von 00,0 bis 19,99 mVolt umfaßt.

2.2 Einteilung in Gruppen

Die Liquor- und Serumproben, die in der vorliegenden Untersuchung bearbeitet wurden, stammen von Patienten, die während der letzten beiden Jahre an der Neurologischen Universitätsklinik Würzburg behandelt wurden. Die Liquores und Seren von Probanden, die zwar keinen pathologischen Liquorbefund aufwiesen, aber klinisch an Diskusprolaps litten, wurden der Kontrollgruppe zugeteilt. Die Liquores und Seren von Patienten mit multipler Sklerose und bakterieller Meningitis bildeten zwei weitere Gruppen. Die Gruppe der aseptischen Entzündung setzte sich aus Patienten mit viraler und tuberkulöser Meningitis und aus Patienten mit Polyradikulitis zusammen.

2.3 Routinebearbeitung der Liquorproben

Bei allen Liquores wurden im Labor die üblichen Bestimmungen durchgeführt: Gesamteiweißbestimmung mit Bromphenolblau, Zählung der Leukozyten in der Fuchs-Rosenthal-Zählkammer, ihre Ausdifferenzierung nach Anfärbung nach Pappenheim, die Normomastixreaktion nach Kafka zum qualitativen Nachweis einer Globulinvermehrung und die Reaktion nach Pandy .

2.4 Material und Reaktionstemperatur

Die Bestimmung der IgG-Konzentration kann bei Zimmertemperatur durchgeführt werden. Es wird für den Ansatz aller Verdünnungen staubfreie, isotonische NaCl-Lösung benötigt. Die Eichkurve erstellt man mit dem LN-Standard-Protein-Serum von Behring, einer flüssigen, durch Entfernung labiler Serumanteile stabilisierten Mischung aus Sera gesunder Erwachsener, die im folgenden Standardserum genannt wird. Als Antiserum wird das LN-Antiserum gegen Human-IgG vom Kaninchen, dessen Hersteller ebenfalls Behring ist, verwendet.

Es wurden teils frisch gewonnene, teils Lumballiquores, die

bei -18° tiefgefroren waren und deren Lagerzeit zwischen einer Woche und 18 Monaten variierte, verwendet.

Da es für die vorliegende Untersuchung wichtig war, auch die Serum-IgG-Konzentration zu bestimmen, wurden die Serumproben vomselben Tag wie die Liquorproben gelagert.

2.5 Arbeitsgang

Für die Ausgangslösung, aus der man eine halbwertige Verdünnungsreihe von 1:100 bis 1:3200 herstellt, wird das Standardserum im Verhältnis 1:100 verdünnt.

Die Liquor- und Serumproben werden in Eppendorfhütchen bei 3500 Umdrehungen pro Minute 60 Sekunden lang zentrifugiert, damit Zellen, die noch vorhanden sind und dadurch das Ergebnis verfälschen, sedimentieren. Der Überstand der Liquorproben wird unverdünnt weiterverarbeitet, während der der Serumproben auf 1:500 verdünnt wird.
Das Antiserum wird nach Vorschrift 1:5 verdünnt.

Bei allen Verdünnungen ist auf größtmögliche Staubfreiheit zu achten, weil Staubpartikel das Meßergebnis verfälschen.

In die planparallelen Sarstedtküvetten werden mit Eppendorfpipetten je 100 µl der zu bestimmenden Liquorproben, je 100 µl der Serumproben und je 100 µl der halbwertigen Verdünnungsreihe des Standardserums verbracht. 200 µl des verdünnten Antiserums werden dazupipettiert.

Nach einer Stunde ist die Antigen-Antikörperreaktion soweit abgelaufen, daß das Meßsignal für ungefähr 15 Minuten konstant bleibt.

Vor der eigentlichen Messung wird der Inhalt der Küvetten vorsichtig gemischt, um eine möglichst gleichmäßige Verteilung bereits sedimentierter Immunkomplexe zu erreichen. Danach wird die Messung vorgenommen. Aus den bekannten Konzentrationen der halbwertigen Verdünnungsreihe und den entsprechenden Meßwerten wird auf doppelt logarithmischem Papier eine Eich-

kurve erstellt (vgl. Abb.2.2). Anhand dieser Eichkurve werden die IgG-Konzentrationen der einzelnen Proben bestimmt.

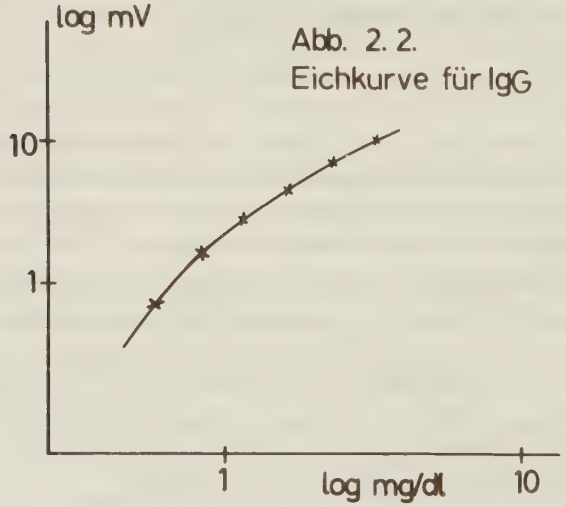


Abb. 2.2.
Eichkurve für IgG

2.6 Zuverlässigkeit

Da nur im Antikörperüberschuß die IgG-Konzentration zuverlässig bestimmt werden kann, kann die Überprüfung notwendig werden, ob die Reaktion im Antikörperüberschuß abgelaufen ist. Das ist durch einen zusätzlichen Reaktionsschritt möglich. Nach der Messung werden noch einmal 100 µl Antiserum in die Küvette gegeben und nach 5 Minuten nochmals gemessen. Bleibt jetzt das Meßsignal gleich oder steigt nur geringfügig (nicht mehr als 25%) an, so liegt das Meßsignal im Antikörperüberschußgebiet der Eichkurve, andernfalls muß die Bestimmung der Probe mit einer größeren Verdünnung wiederholt werden.

3. DARSTELLUNG DER ERGEBNISSE

3.1 Statistische Verfahren

3.1.1 Verwendete Variable, Bedingungen für die Gruppenbildung

Zur Beschreibung der einzelnen Gruppen wurden die Konzentrationen von Albumin (Alb_L) und IgG (IgG_L) im Liquor und im Serum (Alb_S und IgG_S), die Konzentration des Gesamteiweißes im Liquor sowie die Quotienten Alb_S/Alb_L und IgG_S/IgG_L und der IgG-Index als stetige, d.h. meßbare Merkmale aufgenommen.

Die Zellzahl/3 µl der Leukozyten im Liquor und der relative Anteil der Lympho-, Mono- und neutrophilen Granulozyten und der der Plasmazellen, desgleichen das Alter der Patienten, das durch deren Geburtsjahrgänge angegeben ist, sind diskrete, d.h. zählbare Merkmale der einzelnen Gruppen.

Die Zuordnung zu einer der vier gebildeten Gruppen erfolgte anhang der klinischen Diagnose und der pathologischen Liquorveränderungen.

3.1.2 Verwendete Tests

Da die untersuchten Parameter, außer dem IgG-Index (5), mit geringer Wahrscheinlichkeit normalverteilt sind, wird hier zur statistischen Beschreibung der vier Gruppen (Stichproben) die Beschreibung als eindimensionale Beobachtung gewählt. Als Maßzahlen der Lage sind Modus (häufigster Wert einer Stichprobe) und Median ($\tilde{x}$, Klassenmitte einer Stichprobe) unempfindlicher gegen sogenannte Ausreißer als der arithmetische Mittelwert $\bar{x}$. In manchen Stichproben kommt kein Modus vor.

Es wird bei der Darstellung der Ergebnisse auf die Unterscheidung zwischen männlichen und weiblichen Patienten verzichtet, weil, außer in der MS-Gruppe, Unterschiede nicht festgestellt werden konnten. Diese Unterschiede für $Gesamteiweiß_L$, Alb_L und Alb_S/Alb_L zwischen den männlichen und weiblichen Proban-

den der MS-Gruppe könnten vor allem darauf zurückgeführt werden, daß in dieser Gruppe bei 4 von 17 männlichen Probanden eine schwere Störung der Funktion der Bluthirnschranke nachzuweisen war. Bei diesen Patienten wurden für Alb_S/Alb_L Werte von 57, 81, 94 und 96 gefunden. Ein Vergleich mit Tabelle 3.2.1.1 zeigt, daß nur 10 % der Werte der Kontrollgruppe kleiner als 154 sind.
Die Spalten 10 % und 90 % der Übersichtstabellen geben jeweils die Grenzwerte an, die von 10 % oder von 90 % der gefundenen Werte unterschritten werden.
Die Spalte p der Übersichtstabellen gibt an, ob die Werte normalverteilt sind oder nicht.

Der T-Test auf Gleichheit der Mittelwerte und der Bartlett-Test auf Gleichheit der Varianzen fordern, daß die Werte, die die einzelnen Variablen, die verglichen werden sollen, annehmen, normalverteilt sind. Da eine solche Normalverteilung nicht für alle Variablen sicher nachgewiesen werden konnte, mußte auf die Durchführung dieser Tests verzichtet werden. Das gleiche gilt für Varianzanalysen, Kovarianzanalysen und für die kanonische Korrelation.

Deshalb wurden der Korrelationsrangtest nach Spearman und der U-Test nach Mann und Whitney, auch Wilcoxontest genannt, bevorzugt. Beide Tests machen unabhängig von der Verteilung, die die Werte einer Variablen annehmen können, zuverlässige Aussagen.

Der Korrelationsrangtest nach Spearman geht davon aus, daß zwei Variable nicht miteinander korrelieren, wenn die Wahrscheinlichkeit p(r), daß r=0 ist (in diesem Fall stehen die beiden Regressionsgeraden senkrecht aufeinander), größer als 0,05 ist. Zwei Variable korrelieren miteinander, wenn p(r) kleiner als 0,05 ist.

Der U-Test untersucht, ob zwei Gruppen in bezug auf die Ausprägung eines Merkmals gleich sind. Gleichheit wird angenommen, wenn p(U) größer als 0,05 ist. Wenn p(U) kleiner als 0,05 ist, sind die beiden Gruppen in bezug auf die Ausprägung des Merkmals verschieden.

Die Asterisken in den Quadraten jeder Korrelationsmatrix sollen veranschaulichen, ob die beiden Parameter miteinander korrelieren. Ihre Anzahl ist eine grafische Darstellung für die Signifikanz der Korrelation.

3.2 Ergebnisse der einzelnen Gruppen

3.2.1 Die Kontrollgruppe

Für die Kontrollgruppe wurden 13 männliche und 18 weibliche Patienten ausgesicht, deren Liquor- und Serumparameter innerhalb der bekannten Normbereiche lagen (5,29,35,39). Die Probanden der Kontrollgruppe waren klinisch nicht gesund, sondern waren an Bandscheibenprolaps erkrankt. Tabelle 3.2.1.1 gibt einen Überblick über die Ergebnisse der Analysen

Tabelle 3.2.1.1
n = 31

	$\tilde{x}$	Modus	10%	90%	$x \pm SM$	p
Alter (Geb.Jahr)	1936	1936	1913	1957	$1937 \pm 2,5$	ja
Zellzahl pro 3 µ	5	3	1	13	$5,9 \pm 0,86$	nein
Lymphoz.% Monoz.% Plasmaz.% Neutroph.%	Liquorproben enthielten vorwiegend Lymphozyten					nein
Gesamteiw. im Liqu.%	33	24 34	23	47	$32,5 \pm 1,5$	nein
Alb_L mg/dl	21	22	13	37	$21 \pm 1,4$	nein
Alb_S mg/dl	4102	3302	2962	7004	$4395 \pm 331,92$	nein
$Alb_L Alb_S$	0,005	0,006	0,003	0,007	$0,005 \pm 0,00004$	nein
IgG_L mg/dl	2,6	2,6	1,8	3,0	$2,55 \pm 0,09$	nein
IgG_S mg/dl	1320	1040	920	1800	$1310 \pm 60,42$	ja
IgG_L/IgG_S	0,002	0,002	0,001	0,003	$0,002 \pm 0,00001$	ja
Index (10)	0,41	0,41	0,22	0,82	$0,45 \pm 0,03$	ja

Die für Gesamteiweiß$_L$, IgG$_L$, IgG$_S$ und IgG$_S$/IgG$_L$ gefundenen Werte stimmen gut mit den Ergebnissen anderer Autoren überein, wie ein Blick auf die folgende Liste zeigt:

	Tourtel. (1967)	Laterre (1975)	Weisner (1978)	eigene Analyse (1980)
IgG$_L$	3,6	2-4	2,3	2,6
IgG$_S$	--	1300	1163	1310
IgG$_S$/IgG$_L$	400	430	505	530
Gesamteiweiß$_L$	36	39	42	33
IgG-Index	--	0,5	0,44	0,45

Die Werte für IgG$_L$, IgG$_S$ und Gesamteiweiß$_L$ sind in mg/dl angegeben.

Die Werte für IgG$_S$ sind normalverteilt, für den Normbereich innerhalb der 95%-Grenzen wird 685 mg/dl $\leq$ 1310 mg/dl $\leq$ 1969 mg/dl angegeben. Die Grenzen des Normbereichs für die ebenfalls normalverteilten Werte von IgG$_L$/IgG$_S$ sind zwischen 0,0009 $\leq$ 0,002 $\leq$ 0,003 festgelegt. Die 95%-Grenzen des Normbereichs für IgG$_L$ liegen asymmetrisch um den Mittelwert, 1,63 mg/dl $\leq$ 2,55 mg/dl $\leq$ 3,82 mg/dl, weil der Logarithmus der Werte für IgG$_L$ normalverteilt ist. Für den Normbereich des IgG-Index wurde 0,07 $\leq$ 0,45 $\leq$ 0,83 berechnet.

Die Ergebnisse des Korrelationsrangtests nach Spearman sind in der Matrix 3.2.1.2 zusammengestellt. R ist dabei der Korrelationskoeffizient und p(r) ist die Wahrscheinlichkeit, daß keine Korrelation vorliegt.

In Übereinstimmung mit anderen Autoren wurde gefunden (5,7), daß der IgG-Index altersunabhängig ist, desgleichen Gesamteiweiß$_L$, IgG$_L$ und IgG$_L$/IgG$_S$.

Die Zellzahl im Liquor korreliert nicht mit IgG$_L$, IgG$_L$/IgG$_S$ und dem IgG-Index. Obwohl andere Autoren eine Korrelation zwischen IgG$_L$ und IgG$_S$ beschreiben (5,10,11,12,29,40), konnte es für die Ergebnisse der vorliegenden Analysen nicht bestätigt werden. Eine wahrscheinliche Ursache dafür kann die

geringe Probandenzahl der Kontrollgruppe sein.

Ebenfalls abweichend (40) wird keine Korrelation zwischen Alb_L/Alb_S und IgG_L und IgG_L/IgG_S errechnet. Nur $Gesamteiweiß_L$ korreliert mit IgG_L.

Tabelle 3.2.1.2
n = 31

Kontroll-gruppe	IgG_L	IgG_L/IgG_S	Index	Zellzahl	Ges.Eiw.
Alter	r = 0,30 p(r)=0,12	r = 0,08 p(r)=0,66	r = 0,27 p(r)=0,15		r = 0,09 p(r)=0,63
Zellzahl	r = 0,32 p(r)=0,07	r = 0,33 p(r)=0,07	r = 0,10 p(r)=0,50		r = 0,17 p(r)=0,65
Ges.Eiw.	r = 0,40 p(r)=0,023 *	r = 0,28 p(r)=0,13		r = 0,17 p(r)=0,65	
IgG_S	r= 0,34 p(r)=0,06				
Alb_L/Alb_S	r = 0,15 p(r)=0,44	r = 0,20 p(r)=0,27			
Lympho (in %)					

3.2.2 Die MS-Gruppe

Die Liquores und Seren wurden den 49 Patienten, 17 männlichen und 32 weiblichen, im akuten Schub abgenommen, und die Liquoranalyse zeigt die für die multiple Sklerose typischen Veränderungen (39) (vgl. Tabelle 3.2.2.1). Die klinische Symptomatik wurde nach Kratzsch (28) in neun disability grade eingeteilt.

Tabelle 3.2.2.1
n = 49

	$\tilde{x}$	Modus	10%	90%	$x \pm SM$	p
Alter (Geb.Jahr)	1939	1939	1922	1952	$1939 \pm 1,3$	ja
Zellzahl pro 3 µ	32	8	2	77	$119,8 \pm 87,6$	nein
Lymphoz.%	87	92	56	93	$82,8 \pm 2,1$	nein
Monoz.%	13	8	4	43	$13,1 \pm 1,8$	nein
Plasmaz.%	2	0	0,5	4	$1,1 \pm 0,23$	nein
Neutroph.%	1	0	-	26	$2,3 \pm 1,2$	nein
Gesamteiw. im Liqu. mg/dl	40	45	26	55	$42,6 \pm 2,9$	nein
Alb_L mg/dl	28	21	17	42	$28,6 \pm 1,6$	nein
Alb_S mg/dl	4773	5033	3645	5796	$4820,7 \pm 109$	ja
Alb_L/Alb_S	0,005	0,004	0,003	0,010	$0,003 \pm 0,0004$	ja
IgG_L mg/dl	9	8	4	16	$8,9 \pm 0,66$	ja
IgG_S mg/dl	1575	-	960	2085	$1540 \pm 66,3$	ja
IgG_L/IgG_S	0,005	0,005	0,003	0,010	$0,003 \pm 0,0004$	nein
Index(10)	0,94	0,63	0,48	1,98	$1,06 \pm 0,07$	ja

In bezug auf Alter (p/U)=0,52) und Geschlechtsverteilung (p(U)=0,52) unterscheidet sich die MS-Gruppe nicht von der Kontrollgruppe.

Alb_L/Alb_S ist in beiden Gruppen gleich (p(U)=0,1). Die Zellzahl/3 µl (p(U)=0,00), das Gesamteiweiß$_L$ (p(U)=0,005) und IgG_L (p(U)=0,00) sind signifikant höher als in der Kontrollgruppe. In dem MS-Kollektiv ist der Serum-IgG-Spiegel (p(U)= 0,02) höher als in der Vergleichsgruppe, was überraschend ist, da die multiple Sklerose doch als Entzündung des ZNS beschrieben wird, bei der IgG_S unbeeinflußt bleibt (36,39). IgG_L/IgG_S ist bei den Probanden der MS-Gruppe (p/U)=0,00) signifikant niedriger als bei denen der Kontrollgruppe.

Die Ergebnisse des Korrelationsrangtests nach Spearman sind

in der Matrix 3.2.2.2 eingetragen.

Tabelle 3.2.2.2
n = 49

	IgG_L	IgG_L/IgG_S	Index	Zellzahl	Ges.Eiw.
Alter	r = -0,09 p(r)=0,54	r = -0,02 p(r)=0,9	r = 0,16 p(r)=0,29		r = -0,30 p(r)=0,04 *
Zell-zahl	r = 0,45 p(r)=0,002 * *	r = 0,3 p(r)=0,04 *	r = 0,14 p(r)=0,55		r = 0,44 p(r)=0,002 * *
Ges. Eiw.	r = 0,52 p(r)=0,0003 * * *	r = 0,4 p(r)=0,007 * *		r = 0,44 p(r)=0,002 * *	
IgG_S	r = 0,54 p(r)=0,0002 * * *				
Alb_L/Alb_S	r = 0,25 p(r)=0,09	r = 0,31 p(r)=0,03 *			
Lympho (in %)	r = 0,14 p(r)=0,543				

Bei der multiplen Sklerose beeinflussen die Zellzahl, das Gesamteiweiß$_L$ und IgG_S den Liquor-IgG-Spiegel und IgG_L/IgG_S, der seinerseits durch Alb_L/Alb_S beeinflußt wird. Der IgG-Index, IgG_L und IgG_L/IgG_S sind bei der multiplen Sklerose ebenfalls altersunabhängig.

3.2.3 Gruppe der Patienten mit septischer Meningitis

In dieser Gruppe sind 24 Liquor-Serumpaare von Patienten mit eitriger Meningitis zusammengefaßt. Die Analyse der Liquorparameter zeigt eine massive Erhöhung der Leukozyten mit einem relativen Anteil der neutrophilen Granulozyten von über 60%

und mit einem tiefen Ausfall der Normomastixreaktion.

Die Bestimmung des Albumin-Liquor-Serumquotienten ergab signifikant (p(U)=0,00)höhere Werte als in der Kontrollgruppe. Aufgrund dieser Störung der Funktion der Bluthirnschranke, die durch eine Entzündung der Meningen und Piacapillare verursacht wird, können mehr Proteine in den Liquorraum diffundieren, und daher findet man einen gegenüber den Normalpersonen signifikant höheren Gesamteiweißgehalt (p(U)=0,00), IgG-Gehalt (p(U)= 0,00) und Albumingehalt (p(U)=0,00) des Liquors.
Der IgG-Serumspiegel der Meningitispatienten ist auch signifikant (p(U)=0,00) höher als der der Kontrollpersonen, und so fällt IgG_L/IgG_S (p(U)=0,00) gegenüber der Vergleichsgruppe niedriger aus.

Es fällt auf, daß die Probanden im Durchschnitt älter sind als in der Kontrollgruppe und daß es sich vorwiegend um Männer handelt.

Tabelle 3.2.3.1
n = 24

	$\tilde{x}$	Modus	10%	90%	$x \pm SM$	p
Alter (Geb.Jahr)	1924	1924	1905	1959	$1926 \pm 3,7$	ja
Zellzahl pro 3 µ	2048	-	128	25600	10897 ± 3285	nein
Lymphoz.%	17	5	2	56	$20,9 \pm 4$	ja
Monoz.%	14	9	1	33	$13 \pm 2,3$	ja
Plasmaz.%	1	0	-	1	$0,3 \pm 0,1$	nein
Neutroph.%	60	84	18	84	$59,7 \pm 5,3$	nein
Gesamteiw. im Liqu.	138	-	48	525	$204 \pm 34,7$	ja
Alb_L mg/dl	95	61	35	267	$129 \pm 21,7$	ja
Alb_S mg/dl	3761	3600	2808	5000	$3774 \pm 182,6$	ja
Alb_L/Alb_S	0,025	0,016	0,012	0,053	$0,24 \pm 0,08$	ja
IgG_L mg/dl	27	18	9	91	$37,6 \pm 6,8$	ja
IgG_S mg/dl	2850	-	1295	3260	$2670 \pm 138,7$	ja
IgG_L/IgG_S	0,009	0,004	0,001	0,037	$0,016 \pm 0,004$	nein
Index (10)	0,40	0,22	0,22	0,77	$0,41 \pm 0,047$	ja

Tabelle 3,2.3.2
n = 24

	IgG_L	IgG_L/IgG_S	Index	Zellzahl	Ges.Eiw.
Alter	r = 0,15 p(r)=0,51	r = 0,17 p(r)=0,42	r =-0,13 p(r)=0,66	r = 0,5 p(r)=0,01 *	r = 0,06 p(r)=0,75
Zellzahl		r = 0,38 p(r)=0,06	r =-,026 p(r)=0,62		r =0,47 p(r)=0,02 *
Ges.Eiw.	r = 0,85 p(r)=0,000 * * *	r = 0,77 p(r)=0,00 * * *		r = 0,47 p(r)=0,02 *	
IgG_S	r = -,013 p(r)=0,55				
Alb_L/Alb_S	r =0,27 p(r)=0,2	r = 0,24 p(r)=0,26			
Lympho (in %)	r = -0,47 p(r)=0,022 *				

In dieser Gruppe sind Gesamteiweiß$_L$, IgG_L, IgG_L/IgG_S und der IgG-Index vom Alter der Probanden ebenfalls unabhängig. Es wird eine positive Korrelation zwischen IgG_L/IgG_S und Gesamteiweiß$_L$ und zwischen IgG_L und Gesamteiweiß$_L$ gefunden. Das ist wahrscheinlich eine Folge der Störung der Funktion der Bluthirnschranke, denn es wird auch eine Abhängigkeit von IgG_L und IgG_L/IgG_S vom Liquor-Serumquotienten des Albumin nachgewiesen (10).

Die Anzahl der Zellen, die bei septischer Meningitis typisch erhöht ist, beeinflußt IgG_L, IgG_L/IgG_S und den IgG-Index nicht. Wie sonst nur noch in der MS-Gruppe, wird bei Patienten mit septischer Meningitis eine Abhängigkeit des Gesamteiweißes von der Zellzahl beobachtet (vgl. Tabelle 3.2.3.2).

3.2.4 Gruppe der Patienten mit aseptischer Meningitis

In dieser Gruppe sind 33 Liquor-Serumpaare von Patienten mit viraler und tuberkulöser Meningitis und mit Polyradikulitis zusammengefaßt. Es wird deswegen von aseptischer Meningitis oder eigentlich aseptischer Entzündung des ZNS gesprochen, da das Liquorzellbild hauptsächlich durch Lymphozyten und Monozyten beherrscht wird (31). Tabelle 3.2.4.1 gibt einen Überblick über die Ergebnisse der Analyse.

Tabelle 3.2.4.1
n = 33

	$\tilde{x}$	Modus	10%	90%	$x \pm SM$	p
Alter (Geb.Jahr)	1949	1949	1908	1961	$1924 \pm 3,2$	ja
Zellzahl pro 3 µ	138	7	6	528	$201,5 \pm 47,7$	nein
Lymphoz.%	69	79	28	92	$70,6 \pm 3,5$	ja
Monoz.%	17	9	2	41	$19,2 \pm 2,5$	ja
Plasmaz.%	2	0	0	10	$1,2 \pm 0,37$	nein
Neutroph.%	4	0	-	39	$5,9 \pm 2,7$	nein
Gesamteiw.im Liqu.mg/dl	112	34	27	36	$128,9 \pm 19,6$	nein
Alb_L mg/dl	61	42	27	210	$73,6 \pm 10,6$	nein
Alb_S mg/dl	4092	3305	3186	6096	$4170 \pm 249,2$	nein
Alb_L/Alb_S	0,015	0,013	0,008	0,034	$0,02 \pm 0,003$	ja
IgG_L mg/dl	20	16	4	104	$23,4 \pm 5,3$	nein
IgG_S mg/dl	2695	2025	1010	3425	$2311 \pm 156,9$	ja
IgG_L/IgG_S	0,007	0,005	0,002	0,026	$0,01 \pm 0,002$	ja
Index (10)	0,38	0,24	0,14	0,88	$0,42 \pm 0,046$	nein

In bezug auf Alter und Geschlechtsverteilung sind die Gruppe der Patienten mit aseptischer Meningitis und die Kontrollgruppe gleich (p(U)=0,55).

Man kann in dieser Gruppe, was auch für das Kollektiv der Patienten mit septischer Meningitis gilt, keine exakten Angaben darüber machen, wie lange die Patienten vor der Liquorentnahme schon krank waren, so daß man sich nur annähernde Vorstellungen über den Ablauf der Immunreaktion machen kann.

Zellzahl und Gesamteiweiß im Liquor, IgG_S, IgG_L und Alb_L sind signifikant (in allen Fällen p(U)=0,00) höher als in der Kontrollgruppe.
IgG_L/IgG_S und Alb_L/Alb_S sind signifikant (p(U)=0,00) niedriger als in der Kontrollgruppe, was Ausdruck gestörter Permeabilitätsverhältnisse an der Bluthirnschranke ist.

Tabelle 3.2.4.2
n = 33

	IgG_L	IgG_L/IgG_S	Index	Zellzahl	Ges.Eiw.
Alter	r =-0,49 p(r)=0,004 * *	r =-0,49 p(r)=0,005 * *	r =-0,09 p(r)=0,63		r=-0,45 p(r)=0,01 * *
Zell-zahl	r = 0,22 p(r)=0,23	r =+0,19 p(r)=0,31	r = 0,14 p(r)=0,50		r = 0,18 p(r)=0,30
Ges. Eiw.	r = 0,86 p(r)=0,000 * * *	r = +0,7 p(r)=0,000 * * *		r = 0,18 p(r)=0,30	
IgG_S	r = 0,41 p(r)=0,02 *				
Alb_L/ Alb_S	r =+0,75 p(r)=0,0001 * * *	r = 0,69 p(r)=0,00001 * * *			
Lympho (in %)	r = 0,05 p(r)=0,812				

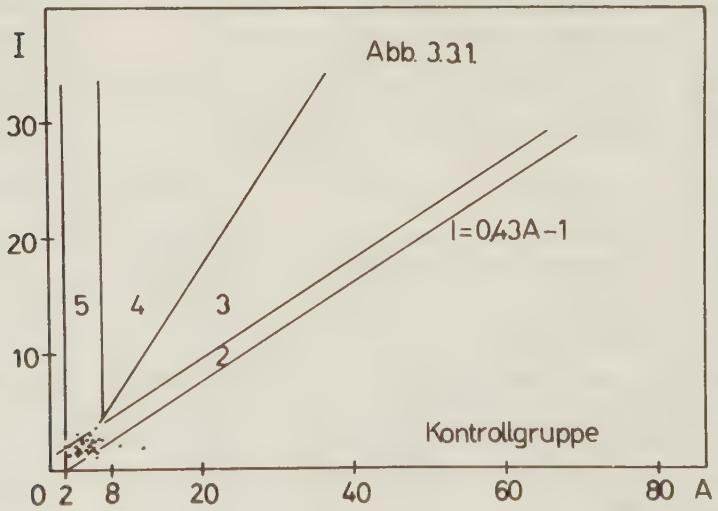
IgG_L, IgG_L/IgG_S und Gesamteiweiß$_L$, nicht aber der IgG-Index, sind in dieser Gruppe altersabhängig. Die Zellzahl im Liquor

korreliert mit keinem der oben erwähnten Parameter. IgG_L und IgG_L/IgG_S korrelieren jedoch mit dem Gesamteiweiß des Liquors. Aufgrund der Störung der Permeabilitätsverhältnisse an der Bluthirnschranke korrelieren IgG_L und IgG_L/IgG_S mit Alb_L/Alb_S und IgG_S mit IgG_L.

3.3 Intracerebrale IgG-Synthese in den vier Gruppen

3.3.1 Intracerebrale IgG-Synthese in der Kontrollgruppe

Berechnet man die Werte für A und I für die Probanden der Kontrollgruppe und trägt die Ergebnisse in das Schema nach Reiber ein, so sieht man, daß sie wie erwartet im Bereich 1 liegen (Abb.3.3.1).



Die IgG-Liquorwerte der Kontrollgruppe sollen in dem Bereich $(0,43(Alb_L/Alb_S)-0,001)\cdot IgG_S \leq IgG_L \leq (0,43(Alb_L/Alb_S)+0,001)$ Ig liegen und die Bedingung $0,0018 \leq Alb_L/Alb_S \leq 0,0074$ erfüllen.

Untersucht man daraufhin die Punkte im Bereich 1 der Abbildung 3.3.1, so fällt auf, daß von den Probanden zwei diese Bedingung nicht erfüllen, obwohl die Analyse der sonstigen Liquorwerte dafür spricht, daß es sich auch in diesen beiden Fällen um Normalpersonen handelt.

Wenn die Bedingung für Alb_L/Alb_S von den Kontrollpersonen erfüllt wird, kann man IgG_P wie folgt berechnen (40):
$IgG_P = IgG_L - (0{,}43(Alb_L/Alb_S)+0{,}001)\cdot IgG_S$.

$IgG_P=0$, das man bei Normalpatienten fordern muß, da das Liquor-IgG aus dem Serum in den Liquorraum diffundiert ist (5), wird auf die Obergrenze des Normalbereiches bezogen. Die Obergrenze des Normalbereiches $I=0{,}43A+1$ entspricht $IgG_P=0$. Daraus ist einmal abzuleiten, daß Werte von IgG_P für Normalpersonen kleiner als 0 sind, aber größer als $(0{,}43(Alb_L/Alb_S)-0{,}001)\cdot IgG_S$. Weiter kann man aus den übrigen Grenzen des Normalbereichs ableiten, daß Werte von IgG_P, die größer als 0 sind, mit einer Wahrscheinlichkeit von 96% pathologisch im Sinne einer intracerebralen IgG-Synthese sind.

Wie Werte von IgG_P zu interpretieren sind, die kleiner als $(0{,}43(Alb_L/Alb_S)-0{,}001)\cdot IgG_S$ sind, ist bis jetzt nicht definiert.

3.3.2 Intracerebrale IgG-Synthese bei der MS-Gruppe

Bei jeder durch eine erhöhte Schrankenpermeabilität bedingten Liquordysproteinose ist auch mit einer relativen Erhöhung der Liquor-IgG-Konzentration zu rechnen. Neben dem Anstieg der IgG-Liquorkonzentration aufgrund einer gesteigerten Schrankenpermeabilität und eines erhöhten IgG-Serumspiegels kann IgG_L infolge eines im Hirngewebe lokalisierten immunologischen Geschehens erhöht sein.

Für die Erfassung von neuroimmunologischen Prozessen ist es wichtig, die intracerebrale IgG-Synthese sicher zu erfassen. Ein guter Parameter hierfür ist der IgG-Index nach Delpech und Lichtblau, dessen signifikanter Anstieg beweist, daß sich

der Anstieg der Liquor-IgG-Konzentration unabhängig von IgG_S und Alb_L/Alb_S entwickelt hat.

Der U-Test zeigt auf dem 5%-Niveau einen signifikanten Unterschied für den Index zwischen dem MS-Kollektiv und der Kontrollgruppe (p(U)=0,00), zwischen dem MS-Kollektiv und der Gruppe der septischen (p(U)=0,01) und der aseptischen (p(U)= 0,00) Entzündung des ZNS. Beim Vergleich der Indices der Gruppe der septischen (p(U)=0,31) und der aseptischen (p(U)=0,57) Entzündung des ZNS mit der Kontrollgruppe kann kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Betrachtet man Tabelle 3.3.2.3, so erkennt man ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen den Indices der Gruppe der septischen und der Gruppe der aseptischen Entzündung (p(U)=0,87).

Tabelle 3.3.2.3

Kontrollgruppe	n=31
MS-Gruppe	n=49
Gruppe der septischen Entzündung	n=24
Gruppe der aseptischen Entzündung	n=33

Vergleich	$\bar{x} \pm s_M$ der Indices	Signifikanz für Gleichheit (Niveau = 5%)
$MS/_{Kontrollgr.}$	$1{,}06 \pm 0{,}07$ / $0{,}45 \pm 0{,}03$	0%
$MS/_{sept.Entz.}$	$1{,}06 \pm 0{,}07$ / $0{,}41 \pm 0{,}06$	1%
$MS/_{asept.Entz.}$	$1{,}06 \pm 0{,}07$ / $0{,}42 \pm 0{,}05$	0%
Kontrollgr./ sept.Entz.	$0{,}45 \pm 0{,}03$ / $0{,}41 \pm 0{,}06$	69%
Kontrollgr./ asept.Entz.	$0{,}45 \pm 0{,}06$ / $0{,}42 \pm 0{,}03$	43%
sept.Entz./ asept.Entz.	$0{,}41 \pm 0{,}06$ / $0{,}42 \pm 0{,}05$	13%

Mit dem signifikanten Anstieg des IgG-Index gegenüber den anderen drei Gruppen wird bei der multiplen Sklerose eine intracerebrale IgG-Synthese bewiesen (7)(vgl. auch Abb.3.3.2.1).

Diese intracerebral synthetisierte IgG-Menge kann man berechnen (10,40). Da der Serum-Liquor-Quotient von α_2-Makroglobulin nicht zur Verfügung steht, ist die von Felgenhauer (10) angegebene Gleichung zur Berechnung von IgG_p nicht anwendbar. Da die von Reiber (40) entwickelte Gleichung ohne diesen Quotienten auskommt, wurde ihr in der vorliegenden Untersuchung der Vorzug gegeben.

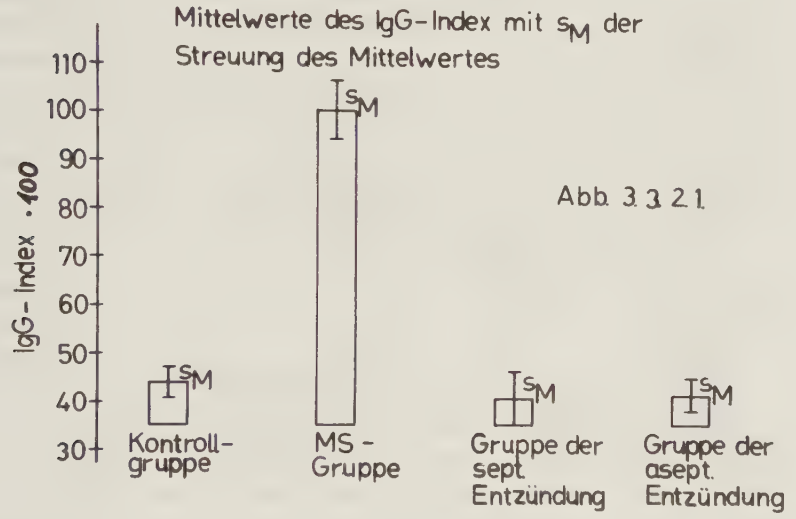
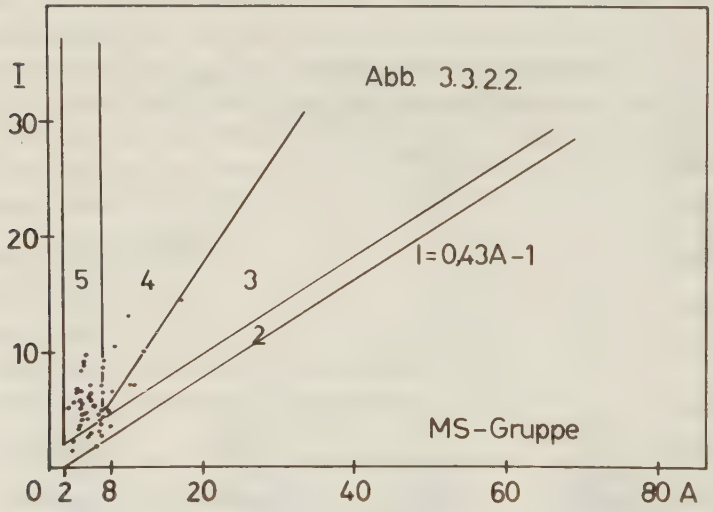


Abb. 3.3.2.1

Berechnet man nun IgG_p und die aus dem Serum in den Liquor diffundierte IgG-Menge IgG_{diff} für jeden einzelnen Probanden des MS-Kollektivs, so stellt man fest, daß zwar deren Werte nicht normalverteilt sind ($p_n \leq 0{,}005$), aber daß deren Mittelwerte nach dem 'zentralen Grenzwertsatz' normalverteilt sind. Mit dem U-Test wurde ein signifikanter ($p(U)=0{,}001$) Unterschied der Mittelwerte von IgG_L ($\bar{x} \pm s_M$ = 8,9 mg/dl $\pm$ 1,3 mg/dl) und von IgG_{diff} ($\bar{x} \pm s_M$ = 5,6 mg/dl $\pm$ 0,8 mg/dl) nachgewiesen. Das bedeutet, daß das Liquor-IgG bei MS-Patienten nicht nur aus dem Serum stammt, denn sonst wäre ein signifikanter Unterschied zwischen IgG_L und IgG_{diff} nicht nachzuweisen gewesen. Von den Probanden des untersuchten MS-Kollektivs wurden im

Liquor durchschnittlich $\bar{x} \pm s_M$ = 3,4 mg/dl ± 0,5 mg/dl IgG synthetisiert.

Trägt man nun die gefundenen Werte für I und A in das Schema nach Reiber ein (41), so ergibt sich folgendes Bild (Abb.3.3.2.2):



Die meisten Werte liegen wie erwartet im Bereich 5, was bedeutet, daß bei unbeeinträchtigter Funktion eine intracerebrale IgG-Synthese stattgefunden hat.
In Tabelle 3.3.2.4 wurde versucht, den Fällen, die nicht im Bereich 5 liegen, der klinische Verlauf der Erkrankung zuzuordnen. Der Schweregrad der Behinderung jedes Probanden wurde in neun disability grades (28) eingeteilt. Ab disability grade 6 sind Krücken zum Gehen erforderlich, ab 7 ist ein Rollstuhl nötig und ab 8 ist der betreffende Patient ans Bett gefesselt. Bis disability grade 4 sind die Patienten arbeitsfähig. Es wurde ein remittierender (r), ein remittierend progressiver (rp) und ein chronisch progressiver (cp) Verlauf der multiplen Sklerose unterschieden.

Tabelle 3.3.2.4 (Erläuterungen vgl. Text)

Geschlecht	disability grade	krank seit	Verlauf	Bereich in Abb.3.3.2.2
weibl.	1	1976	r	1
weibl.	4	1963	rp	1
weibl.	2	1975	r	1
männl.	3	1952	r	1
weibl.	4	1979	-	1
weibl.	3	1978	-	1
weibl.	4	1974	rp	1
männl.	2	1977	r	1
weibl.	6	1974	rp	4
männl.	7	1967	rp	4
männl.	7	1950	rp	4
männl.	1	1974	r	3
männl.	8	1969	rp	4
männl.	6	1967	cp	3
weibl.	4	1972	cp	2
männl.	4	1972	rp	4

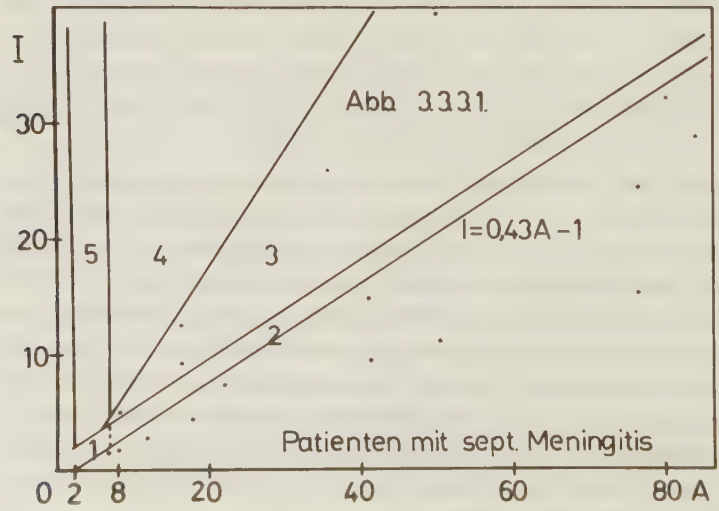
Es fällt nun auf, daß im vorliegenden Beispiel Werte, die im Bereich 1 liegen, in 6 von 8 Fällen von Patientinnen stammen und daß in der überwiegenden Anzahl dieser Fälle ein remittierender oder ein remittierend progressiver Verlauf festzustellen war und daß alle diese Patienten zumindest zum Zeitpunkt der Untersuchung arbeitsfähig waren.

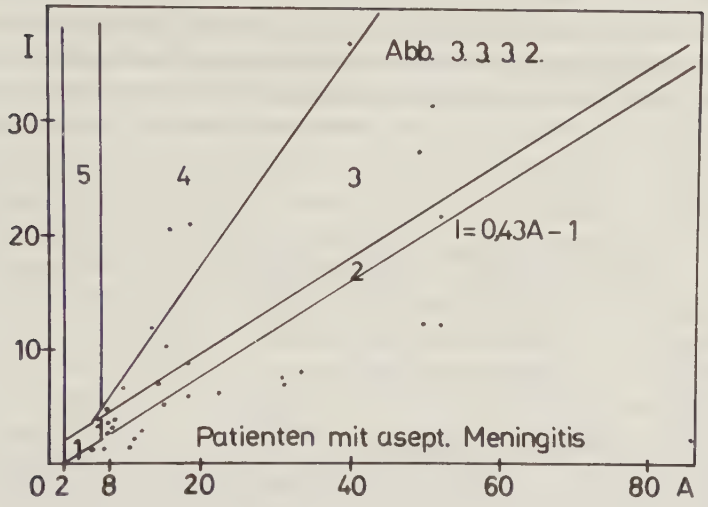
Untersucht man Patienten, deren Werte in den Bereichen 3 und 4 der Abbildung 3.3.2.3 liegen, daraufhin, so kann man jetzt feststellen, daß 6 von 8 der Daten von männlichen Patienten stammen, daß sie alle mit einer Ausnahme nicht arbeitsfähig sind, daß sie entweder an Krücken gehen oder im Rollstuhl sitzen müssen oder daß sie ans Bett gefesselt sind. Der Verlauf der multiplen Sklerose in den letztgenannten Fällen ist mit einer Ausnahme entweder remittierend progressiv oder chronisch progressiv, was für einen schwereren Verlauf spricht, als es bei Fällen von MS der Fall ist, deren Punkte im Bereich 1 der Abbildung liegen.

3.3.3 Intracerebrale IgG-Synthese bei entzündlichen Erkrankungen des Zentralnervensystems

Die septischen und aseptischen Entzündungen des ZNS gleichgültig welcher Ätiologie gehen mit erheblichen Schrankenstörungen einher, das heißt mit einer Änderung der Permeabilitätsverhältnisse. Die sonst für größere Proteinmoleküle relativ impermeable Bluthirnschranke wird durchlässiger. Das kann bis zum völligen Ausgleich der Proteinkonzentrationsgradienten, die normalerweise aufrechterhalten werden, führen. Ein Maß für die zunehmende Durchlässigkeit ist der Serum-Liquorquotient des Albumin (18,40), dessen Mittelwert für die untersuchte Gruppe der Patienten mit septischer Entzündung $56{,}2 \pm 9{,}5$ und für die der aseptischen Entzündung $80{,}5 \pm 9{,}3$ beträgt. Da die IgG-Indices der beiden Gruppen nicht signifikant angestiegen sind (vgl. Tabelle 3.3.2.3), muß man auf einem andern Weg nachzuweisen versuchen, ob eine intracerebrale IgG-Synthese stattgefunden hat.

Dazu berechnet man die Werte für I und A der Patienten der Gruppe der septischen und aseptischen Entzündung und trägt sie in das Schema (41) ein (Abbildungen 3.3.3.1 und 3.3.3.2).





Aus der Lage der Punkte in beiden Abbildungen kann man schließen, daß zum Zeitpunkt der Liquorentnahme bei beiden Gruppen im Zentralnervensystem keine meßbare Menge IgG produziert worden ist, denn sonst würden die Punkte im Bereich 4 der Grafik liegen, in dem Punkte von Patienten liegen würden, bei denen sicher eine intracerebrale IgG-Synthese stattgefunden hat und gleichzeitig eine Störung der Bluthirnschrankenfunktion vorliegt.

Die Punkte der Patienten aus beiden Gruppen mit septischer und aseptischer Entzündung des ZNS sollten jedoch im Bereich 3 der Grafik liegen, der einen Verlust der Filterfunktion der Bluthirnschranke charakterisiert, ohne daß gleichzeitig eine intracerebrale IgG-Synthese zu beweisen wäre.

4. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Aus den Ergebnissen der Kontrollgruppe können für die IgG-Liquorkonzentration, für den Serum-Liquor-Quotienten des IgG und für den IgG-Index die Normbereiche abgeleitet werden, über die Tabelle 4.1 eine Übersicht gibt.

Tabelle 4.1

IgG_L	1,6 mg/dl ≤ 2,6 mg/dl ≤ 3,8 mg/dl
IgG_S	685 mg/dl ≤ 1310 mg/dl ≤ 1969 mg/dl
IgG_L/IgG_S	0,0009 ≤ 0,002 ≤ 0,003
IgG-Index	0,07 ≤ 0,45 ≤ 0,83

Die oberen und unteren Grenzen sind so gewählt, daß 2,5% der Werte größer oder kleiner als die angegebenen Grenzen sind, obwohl die Patienten, von denen die Werte stammen, gesund sind (falschpositive und falschnegative Werte).

Die Mittelwerte für IgG_L und den Serum-Liquor-Quotienten unterscheiden sich bei der MS-Gruppe und bei den beiden Gruppen der Patienten mit entzündlicher Erkrankung des ZNS signifikant von der Kontrollgruppe, während der IgG-Index nur zwischen der MS-Gruppe und der Kontrollgruppe einen signifikanten Unterschied aufweist, nicht aber zwischen der Gruppe der Patienten mit septischer Entzündung und der mit aseptischer Entzündung und der Kontrollgruppe. Der IgG-Index ist gut geeignet, die multiple Sklerose differentialdiagnostisch von den anderen erwähnten Erkrankungen des ZNS abzugrenzen. Der Liquor-Serum-Quotient des IgG ist zur Differentialdiagnose von multipler Sklerose, bakterieller und aseptischer Meningitis ungeeignet, da er in allen drei Gruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe zwar ansteigt,aber innerhalb der drei Gruppen keine signifikanten Unterschiede für den Quotienten festgestellt werden können.

Bei akut wie bei chronisch entzündlichen Prozessen des ZNS wird im Liquor eine Erhöhung des Gesamteiweißes gefunden.

Wie die Zusammensetzung des Liquoreiweißes bei chronisch entzündlichen sich von der bei akut entzündlichen unterscheidet, soll untersucht werden. Als Beispiel für einen chronisch entzündlichen Prozeß soll die Zusammensetzung des Liquoreiweißes bei Patienten mit multipler Sklerose im Vergleich zur Kontrollgruppe betrachtet werden.

Die bekannte signifikante Erhöhung des Liquoreiweißes bei MS kommt nicht durch eine Schrankenstörung zustande, denn die Mehrzahl der Serum-Liquor-Quotienten des Albumin, die als Parameter für den Funktionszustand der Bluthirnschranke herangezogen werden (19-21), liegen in dieser Gruppe im Normbereich (vgl. auch Abb.3.3.2.2), und ein signifikanter Unterschied für diesen Quotienten konnte im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht festgestellt werden. Der Mittelwert des Albuminliquorspiegels, 28 mg/dl$\pm$11 mg/dl, ist im Vergleich zur Kontrollgruppe zwar signifikant (p(U)=0,00) erhöht, aber die verhältnismäßig große Streuung s=$\pm$ 11 mg/dl spricht dafür, daß es innerhalb dieser Gruppe zwei Untergruppen geben muß, eine mit stark erhöhtem Albuminspiegel, der dann eine Schrankenstörung anzeigt, und eine mit gleichem Albuminspiegel wie in der Kontrollgruppe.

7 der 49 untersuchten Probanden weisen eine erhebliche Schrankenstörung auf.

Vergleicht man die IgG-Liquorspiegel der MS-Patienten mit denen der Kontrollgruppe, so findet man einen signifikanten Anstieg, der nicht durch eine Störung der Permeabilitätsverhältnisse an der Bluthirnschranke erklärt werden kann. Denn die Bluthirnschranke war bei 86% der untersuchten Probanden intakt. Bedenkt man den gleichzeitigen, signifikanten Anstieg des IgG-Index der MS-Patienten, so kann man sagen, daß der Anstieg des IgG-Spiegels im Liquor durch eine intracerebrale IgG-Synthese entstanden sein muß.

Aus Abbildung 3.3.2.2 wird deutlich, daß auch in den Fällen eine intracerebrale IgG-Synthese stattgefunden hat, bei denen eine Störung der Schrankenfunktion vorliegt. In diesen Fällen, deren zugehörige Punkte man im Bereich 3 oder 4 der Ab-

bildung findet, wurde klinisch ein besonders schwerer Verlauf der Erkrankung beobachtet, während bei Fällen, deren zugehörige Punkte im Bereich 5 der Abbildung liegen, keine eindeutige Zuordnung zum klinischen Verlauf vorgenommen werden konnte. Das gelingt jedoch bei Punkten, die im Bereich 1 der Abbildung liegen. Deren zugehörige Fälle zeigen in der vorliegenden Untersuchung einen durchweg leichteren Verlauf der Erkrankung.

Die Erhöhung des Gesamteiweißes im Liquor bei akut septisch und akut aseptisch entzündlichen Prozessen ist hauptsächlich auf eine Störung der Funktion der Bluthirnschranke zurückzuführen (39). Durch anfangs lokale Erweiterung der Kapillare und durch Erhöhung der Permeabilität durch Komplementspaltprodukte kommt es dann zur Exsudation von Flüssigkeit und Serumeiweiß ins Hirngewebe. Die Durchflußgeschwindigkeit des Blutes durch die Kapillare wird langsamer. Das begünstigt die Anlagerung von Leukozyten an die Kapillarwand und schließlich deren Auswanderung ins entzündlich ödematöse Gebiet (25). Im Liquor findet man eine nichtproportionale Erhöhung aller Serumproteinfraktionen (41). Einen signifikanten Anstieg des Liquoralbuminspiegels ($p(U)=0,00$) in den untersuchten Gruppen der Patienten mit entzündlicher Erkrankung gegenüber der Kontrollgruppe konnte nachgewiesen werden. Die daraus folgende Erwartung, daß der Serum-Liquorquotient für Albumin ebenfalls höher liegen muß, wurde bestätigt ($p(U)=0,000$).

Man sollte im ZNS bei entzündlichen Prozessen eine IgG-Synthese erwarten können, da diese akut entzündlichen Prozesse die SIg-Lymphozyten des ZNS stimulieren können (34,33,43), die das IgG synthetisieren.
Bei septischer Meningitis würde man aufgrund der Phagozytose der Bakterien durch Granulozyten einen Komplementverbrauch und auch einen IgG-Verbrauch erwarten (25).

Polymorphkernige Leukozyten, Monozyten und B-Lymphozyten haben auf ihrer Zelloberfläche Rezeptoren für den Fc-Anteil des IgG-Moleküls (Fc-Rezeptoren). Gegenüber dem freien IgG sind diese Rezeptoren nur mäßig affin. Die Synthese infektspezifischer Antikörper beginnt bereits 5 Tage nach Antigenkontakt, wie die

Abb. 4.2. nach Siegenthaler

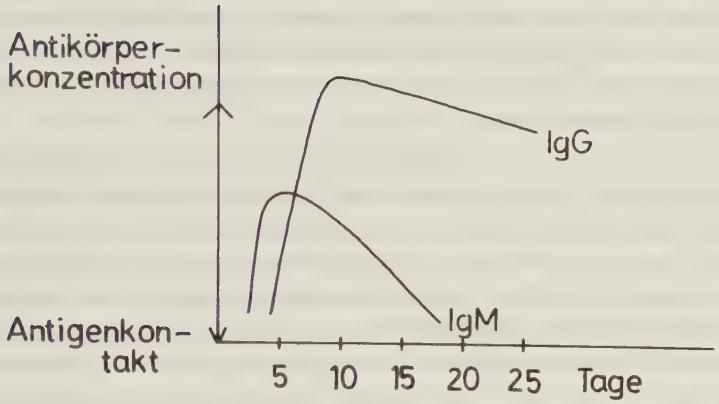


Abbildung 4.2 zeigt (51), und erreicht nach ca. 10 bis 12 Tagen ihr Maximum. Diese Antikörper können jetzt mit den Erregern Immunkomplexe bilden, deren freie Fc-Enden gegenüber den Fc-Rezeptoren der Neutrophilen und Monozyten hochaffin sind (25).

Wenn sich Immunglobuline mit dem unspezifischen Fc-Ende auf die Oberfläche von Monozyten setzen, werden diese dadurch zu 'bewaffneten' Makrophagen, die das dem jetzt noch freien Fab-Ende des IgG-Moleküls komplementäre Antigen, das an der Zelloberfläche der Bakterien sitzt, binden können. Dadurch wird auch C1 gebunden, das zu einer Esterase aktiviert wird und das dadurch die Komplementkaskade auslöst, die zu einer irreversiblen Schädigung der Zellwand der Bakterien führt und sie so abtötet. Für die bakterizide Aktivität werden alle neun Komponenten des Komplementsystems benötigt, für die Beschleunigung der Phagozytose nur C1, C2, C3 und C4. Für die bakterizide Aktivität wie auch für die Beschleunigung der Phagozytose sind IgG-Antikörper nötig. Für die Abwehr von Viren spielen neutralisierende Antikörper eine wichtige Rolle, die kein Komplement verbrauchen und die Infektiosität der Viren aufheben (27).

Betrachtet man jetzt wieder die Abbildung 3.3.3.1, so kann man sich eher vorstellen, warum nur sieben von 24 Werten der Gruppe der Patienten mit septischer Entzündung im erwarteten Bereich 3 liegen und die anderen viel tiefer, sogar deutlich außerhalb der unteren 2s-Grenze für IgG_p, nämlich I=0,43A-1, über der 96% aller Normalwerte liegen. Da auf der Ordinate die Werte von $(IgG_L/IgG_S)\cdot 1000$ eingetragen werden, liegt die Vermutung nahe, daß in diesen Fällen die für IgG_L gemessenen Werte zu niedrig liegen müssen.

Zieht man die Zeit in Betracht, die seit Beginn der Erkrankung vergangen ist, so stellt man fest, daß die Patienten, deren Punkte unter der Geraden I=0,43A-1 liegen, kürzer als 12 Tage krank sind. Aus Abbildung 1.2.5.3 ersieht man, daß bis zu diesem Zeitpunkt die Granulozyten und die Monozyten das Zellbild des Liquors beherrschen. Für die Funktion dieser Leukozyten sind opsonierende Antikörper wichtig. Sie gehören zur IgG-Klasse und werden zu diesem Zeitpunkt bereits synthetisiert. Wenn die opsonierenden IgG-Antikörper mit den Fc-Rezeptoren der Neutrophilen und Makrophagen bereits eine Bindung eingegangen sind, entgehen sie der Bestimmung durch das Antiserum, das gegen das freie Fc-Ende des IgG-Moleküls gerichtet ist.

Betrachtet man Abbildung 3.3.3.2, so erkennt man, daß 13 der Punkte ebenfalls deutlich unter der Geraden I=0,43A-1 liegen. Mit vier Ausnahmen sind auch diese Patienten kürzer als 18 Tage krank. Bei den Ausnahmen handelt es sich einmal um einen Fall von chronischer Polyradikulitis, die seit 155 Tagen bekannt ist. Die dazugehörende Liquoranalyse ergab 15/3 Zellen, ein Liquorgesamteiweiß von 115 mg/dl, einen Liquor-IgG-Gehalt von 20 mg/dl und einen Albumin-Liquor-Serum-Quotienten von 0,031. Bei der zweiten Ausnahme ist es eine Liquorkontrolluntersuchung nach deutlicher Besserung der klinischen Symptome bei Polyradikulitis wahrscheinlicher viraler Genese, da Antikörper gegen Coxsackie B1- und B2-Viren nachgewiesen werden konnten. Die Polyradikulitis war zum Zeitpunkt der Liquorentnahme seit 51 Tagen diagnostiziert. Die Analyse der übrigen Parameter zeigt mit 123/3 Zellen, einem Liquorgesamteiweiß von 112 mg/dl und mit einem Wert von 0,012 für den Liquor-Serum-

Quotienten des Albumin noch nicht wieder ein normales Bild. Bei der dritten Ausnahme handelt es sich ebenfalls um eine Kontrolluntersuchung des Liquors, diesmal bei einer tuberkulösen Meningitis. Die dazugehörende Analyse des Liquors zeigt Werte an der oberen Grenze des Normbereichs. Bei der vierten Ausnahme wurde klinisch ein Rezidiv einer Tbc-Meningitis diagnostiziert. Die Liquoranalyse zeigt 112/3 Zellen, davon 4 % Neutrophile, 92 % Lymphozyten und 4 % Monozyten, ein Gesamteiweiß von 158 mg/dl. einen Liquor-IgG-Gehalt von 16 mg/dl und einen Wert des Liquor-Serum-Quotienten des Albumin von 0,024.

Mit vier Ausnahmen sind die zu den Werten, die in den Bereichen 3 und 4 liegen, gehörigen Patienten länger als 18 Tage krank. Die Ausnahmen kommen wahrscheinlich dadurch zustande, daß aseptische Entzündungen des ZNS so schleichend beginnen können, daß es unmöglich ist, den genauen Zeitpunkt des Krankheitsbeginns anzugeben. So ist es nicht unwahrscheinlich, daß auch diese vier Ausnahmen länger als 18 Tage krank waren (27), bevor der Liquor entnommen wurde.

Die IgG-Indices der Fälle, deren Punkte im Bereich 3 oder 4 der Abbildung 3.3.3.2 liegen, liegen im oberen Normbereich. Die IgG-Liquorkonzentration ist abhängig von der IgG-Serumkonzentration, den Permeabilitätsverhältnissen an der Bluthirnschranke und der intracerebralen IgG-Synthese (41). Die IgG-Menge, die aus dem Serum in den Liquorraum diffundiert, ist von der IgG-Serumkonzentration und vom Funktionszustand der Bluthirnschranke, der durch den Liquor-Serum-Quotienten des Albumin charakterisiert wird, abhängig.

Die Gleichung nach Reiber (40) wurde in dieser Untersuchung auch zur Berechnung einer möglicherweise im ZNS produzierten IgG-Konzentration angewendet, da der Grad der Schrankenstörung des jeweiligen Probanden durch den Liquor-Serum-Quotienten für Albumin erfaßt wird und sich die Serumalbuminkonzentration bei Patienten mit septischer und aseptischer Entzündung des ZNS gegenüber der Kontrollgruppe nicht ändert. Vergleicht man die Mittelwerte für Alb_S der Kontrollgruppe und die der Gruppe der Patienten mit entzündlichen Erkrankungen, so stellt man fest,

daß die Wahrscheinlichkeit für Gleichheit (p(U)) 0,58 und 0,8 beträgt.

Die untere Grenze des Normbereichs, $(0,43(Alb_L/Alb_S)-0,001)\cdot IgG_S$, würde dann der IgG-Konzentration des Liquors entsprechen, die bei einem gegebenen Quotienten Alb_L/Alb_S mindestens aus dem Serum in den Liquorraum diffundiert sein muß. Bei gegebenem A sind wahrscheinlich mehr IgG in den Liquor diffundiert als die durch diesen Ausdruck der unteren Grenze erfaßte Menge, da für alle $A > 7,4$ eine Funktionsstörung der Bluthirnschranke angenommen werden kann. Diese Störung der normalen Permeabilitätsverhältnisse kann eine nicht proportionale Proteinvermehrung im Liquor verursachen (41). Keinesfalls wird weniger als $(0,43-(Alb_L/Alb_S)-0,001)\cdot IgG_S$ in den Liquorraum diffundiert sein.

Unter diesen Bedingungen ist nun IgG_P berechnet worden mit der Gleichung $IgG_P=IgG_L-(0,43(Alb_L/Alb_S)-0,001)\cdot IgG_S$. Trägt man die dieserart berechneten Werte für IgG_P gegen die Krankheitsdauer in Tagen auf, so erhält man die Abbildungen 4.3 und 4.4. Man erkennt, daß die beiden Gruppen der Patienten mit entzündlichen Prozessen des ZNS jeweils zwei Untergruppen enthalten, eine Untergruppe mit erniedrigtem IgG_P und eine mit erhöhtem IgG_P.

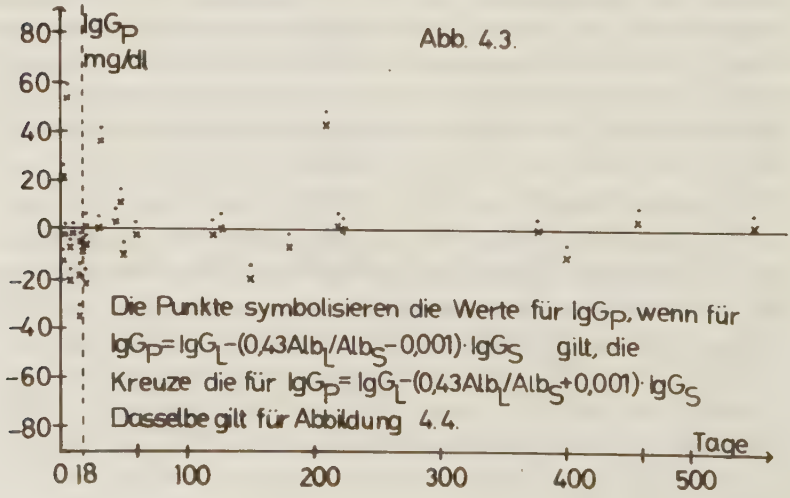


Abb. 4.3.

Die Punkte symbolisieren die Werte für IgG_P, wenn für $IgG_P=IgG_L-(0,43Alb_L/Alb_S-0,001)\cdot IgG_S$ gilt, die Kreuze die für $IgG_P=IgG_L-(0,43Alb_L/Alb_S+0,001)\cdot IgG_S$

Dasselbe gilt für Abbildung 4.4.

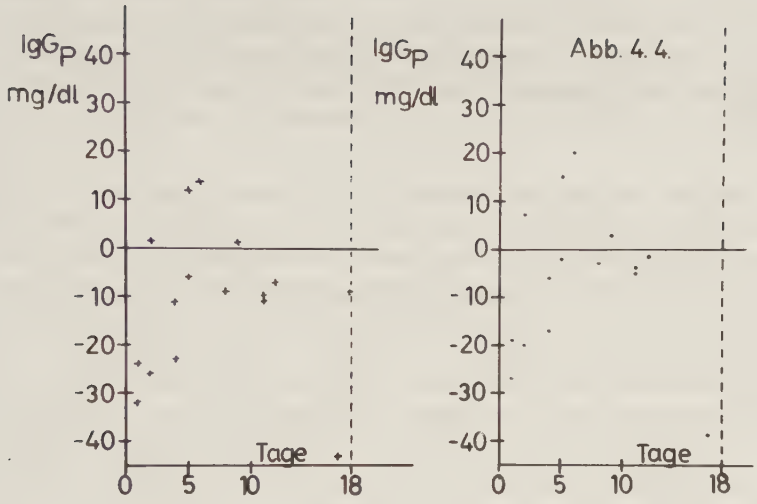


Abb. 4.4.

Weil diese beiden Untergruppen nach der Diagnose in einer Gruppe zusammengefaßt sind, in der sich erhöhter und erniedrigter IgG-Gehalt nivellieren, ist für IgG_P dieser Gruppen kein signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe festzustellen ($p(U)_{sept.}=0,13$ und $p(U)_{asept.}=0,23$).

Die scheinbar sinnlosen Standardabweichungen für IgG_P in den beiden Gruppen $s_{sept.}=\pm 23,6$ mg/dl und $s_{asept.}=\pm 18,8$ mg/dl belegen statistisch die Hypothese über die Untergruppen innerhalb der beiden Gruppen der Patienten mit entzündlichen Erkrankungen des ZNS.
Daraus kann man schließen, daß in den ersten 18 Tagen einer akuten Entzündung des ZNS gleich welcher Ätiologie IgG im Liquor zu fehlen scheint.

Es wurde festgestellt, daß die Anzahl der neutrophilen Granulozyten im Liquor mit dem hypothetisch berechneten IgG_P bei septischen Entzündungen negativ korreliert. Das bedeutet, je mehr Granulozyten im Liquor gezählt werden, desto weniger IgG_P ist vorhanden ($r=-0,6$ und $p(r)=0,006$).

Für die Gruppe der aseptischen Entzündungen konnte diese Korrelation nicht nachgewiesen werden. Der Grund dafür ist wahrscheinlich darin zu sehen, daß die aseptischen Entzündungen des ZNS so schleichend beginnen (vgl. Abb.1.2.5.1), daß zum Zeitpunkt der Liquorentnahme die Granulozyten schon wieder aus dem Zellbild des Liquors verschwunden sind (27).

5. ZUSAMMENFASSUNG

Bei den Liquor- und Serumpaaren von MS-Patienten, Patienten mit septischen und aseptischen Entzündungen des ZNS und bei Kontrollpatienten wurden die IgG-Spiegel von Liquor und Serum bestimmt und die übliche Routineanalyse des Liquors durchgeführt.

Die IgG-Spiegel wurden mit der Lasernephelometrie bestimmt. Das ist ein immunologisches Verfahren, bei dem die IgG-Moleküle durch ein spezifisches Antiserum gegen γ-Ketten ausgefällt werden und das Präzipitat quantitativ erfaßt wird.

Die Untersuchung brachte folgende Ergebnisse:

- Die Ergebnisse dieser Untersuchung über die Normbereiche von IgG_L, IgG_S, IgG_L/IgG_S und dem IgG-Index stimmen mit denen anderer Autoren überein.
- Einen signifikanten Anstieg des IgG-Index gegenüber der Kontrollgruppe konnte nur bei der MS-Gruppe festgestellt werden. Beim Vergleich des IgG-Index der beiden Gruppen der Patienten mit entzündlichen Prozessen des ZNS konnte gegenüber der Kontrollgruppe kein signifikanter Unterschied festgestellt werden, und zwischen den beiden Gruppen der Patienten besteht hinsichtlich des IgG-Index kein signifikanter Unterschied.
Der Liquor-Serumquotient des IgG ist bei entzündlichen Erkrankungen des ZNS und bei der multiplen Sklerose signifikant kleiner als bei den Kontrollpersonen. Zwischen den beiden Gruppen von Patienten mit entzündlichen Erkrankungen des ZNS besteht in bezug auf den IgG-Quotienten kein Unterschied.
- Bei der Kontrollgruppe konnte keine intracerebrale IgG-Synthese festgestellt werden. Bei der MS-Gruppe konnte die durchschnittlich synthetisierte IgG-Menge im ZNS berechnet werden, und der Anstieg des IgG-Index gegenüber der Kontrollgruppe kann als Beweis für intracerebrale IgG-Synthese bei MS-Patienten angesehen werden. Die durchschnittliche IgG-Syntheserate in der untersuchten MS-Gruppe beträgt $\bar{x} \pm s_M$ = 3,4 mg/dl ± 0,5 mg/dl.
Bei den entzündlichen Erkrankungen des ZNS konnte in etwa der Hälfte der Fälle eine IgG-Synthese nachgewiesen werden.

In den Fällen, in denen eine IgG-Synthese nachgewiesen werden konnte, lagen die IgG-Indices im oberen Normbereich. Ein nicht vorhandener Anstieg des IgG-Index kann nicht als Beweis dafür angesehen werden, daß keine intracerebrale IgG-Synthese stattgefunden hat.

Ich danke Herrn Doktor K.-W. Pflughaupt für das Thema der Arbeit und für die Betreuung.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. Haubitz vom Rechenzentrum der Universität Würzburg für ihre immer geduldige Beratung bei der statistischen Auswertung und für ihre Aufgeschlossenheit zur Diskussion der Ergebnisse.

6. BIBLIOGRAPHIE

1) Caspary E.A.: Comparison of Immunological Specifity of Gamma Globulin in the Cerebrospinal Fluid in Normal and Multiple Sclerosis Subjects, J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 28, S. 61-64, 1965

2) Cutler R.W.P., Deuel R.K., Barlow C.F.: Albumin Exchange between Plasma And Cerebrospinal Fluid, Arch. Neurol. 17, S. 261-270, 1967

3) Davous P., Jacque C.M., Grangeot-Keros L., Matteau R., Baumann N.: Circulating Immune Complexes in Multiple Sklerosis. Relation to Clinical and Biological parameters. Biomedicine 29, S. 103-106, 1978

4) Delank H. et a.: Der klinische Wert quantitativ immunchemischer Bestimmungen verschiedener Proteine im Liquor cerebrospinalis, Klin. Wochenschrift 47, S. 1270-1275, 1969

5) Delank H.W.: Klinische Relevanz der IgG-Bestimmung im Liquor cerebrospinalis, Laborblätter 25, S. 150-156, 1976

6) Delank H.W.: Das normale Liquoreiweiß und seine pathologischen Veränderungen, Lab. med. 2, 95-98, 1978

7) Delpech B., Lichtblau E.: Etude quantitative des Immunoglobulines G et de l'Albumine du Liquide Cephalorachidien, Clinica Chimica Acta 37, S. 15-23, 1972

8) Eickhoff K. et al.: Protein Profile of Cerebrospinal Fluid in Multiple Sclerosis with Special Reference to the Function of the Blood-Brain Barrier, Journal of Neurology 214, S. 207-215, 1977

9) Felgenhauer K. et al.: Protein Permeability of the Blood - CSE Barrier, Proteins of the biological Fluids Vol. 23, S. 481-487, 1975

10) Felgenhauer K. et al.: Evaluation of the Blood - CSF barrier by Protein Gradients and Humoral Immune Response

within the central nervous System, Journal of the Neurological Sciences, S. 113-128, 1976

11) Felgenhauer K.: Protein Size and Cerebrospinal Fluid Composition, Klin. Wochenschrift 52, S. 1158-1164, 1974

12) Fischer - Williams M.: Recent Advances in the Study of Cerebrospinal Fluid, Practitioner 217, S. 108-115, 1976

13) Fishman R.A. et al.: Factors Influencing the Concentration Gradients of Protein in CSF, Journal of Clinical Investigation 37, S. 1419-1424, 1958

14) Forssman W., Heym Chr.: Grundriß der Neuroanatomie, Springer Verlag 1975

15) Frick E., Scheid-Seydl L.: Untersuchungen mit J131-markiertem Albumin über Austauschvorgänge zwischen Plasma und Liquor cerbrospinalis, Klin. Wochenschrift 36, S. 66-69, 1958

16) Frick E., Scheid-Seydl L.: Untersuchung mit J131-markiertem Transferrin zur Frage der Abstammung der Liquor-Eiweißkörper, Klin. Wochenschrift 41, S. 589-593, 1958

17) Frick E.: Immonologische Untersuchungen zur Identifizierung einzelner Liquoreiweißkörper, Klin. Wochenschrift 22, S. 1135-1139, 1960

18) Ganrot K., Laurell C.B.: Measurement of IgG and Albumin Content of Cerebrospinal Fluid and its Interpretation, Clinical Chemistry 20, S. 571-573, 1974

19) Glasner H.: Störung der Bluthirnschranke bei der multiplen Sklerose, Medizinische Klinik 71, S. 703-705, 1976

20) Glasner H., Wenig Ch.: Zur Pathophysiologie der Liquorimmunglobuline, Klin. Wochenschrift 51, S. 806-809, 1973

21) Glasner H.: Barrier Impairment and Immune Reaction in the Cerebrospinal Fluid, Europ. Neurol. 13, S. 304-314, 1975

22) Holman B.L.: The Blood-Brain Barrier. Anatomy and Physiology, Progr. nucl. Med. 1, S. 236-248, 1972

23) Kabat E.A. et al.: An Electrophoretic Study of the Protein Components in Cerbrospinal Fluids and Their Relationship to the Serum Proteins, Journal of Clinical Investigation 21, S. 571 ff., 1942

24) Katzenelbogen S.: The Cerbrospinal Fluid and Its Relation to the Blood, John Hopkins Press., 1935

25) Keller R.: Immunpathologie, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1977

26) Klatzko I.: Pathologic Aspects of the Blood Brain Barrier, Neurotoxicology, Raven Press, New York, S. 577 ff., 1977

27) Kölmel H.-W.: Meningitis und Liquorzytologie, Nervenarzt 50, 5-9, 1979

28) Kratzsch V. et al.: Complement Dependent Cytotoxic Antibody Activity against Measles Virus, J. Neurol. 216, 39-46, 1977

29) Laterre Chr.: Proteine im Liquor cerbrospinals I und II, Laborblätter 25, S. 125-130, 157 ff., 1975

30) Leonhardt H.: Histologie, Zytologie und Mikroanatomie des Menschen, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 4. Auflage, 1974

31) Lee J.C.: Evolution in the Concept of the Blood-Brain Barrier Function, Progress in Neuropathology 1, S. 84-145, 1971

32) Link H.: The Immune Response in Human Demyelinating Diseases, Myelination and Demyelination, S. 529-543, 1978

33) Link H.: Characteristics of the Immune Response within the Central Nervous System in Neurological Disorders, Acta Neurologica Scand. (Suppl.), S. 77-96, 1978

34) Link H. et al.: Principles of Albumin and IgG Analyses in Neurological Disorders. Evaluation of IgG Synthesis within the Central Nervous System in Multiple Sclerosis, Scand. J. Clin. Lab. Invest. 37, S. 397-401, 1977

35) Merck E.: Klin. Labor, Darmstadt, 1974

36) Mertin J.: Multiple Sklerose. Fortschritte und ungelöste Fragen, Mediz. Klinik 71, S.703 ff., 1976

37) O'Toole R.D. et al.: Cerbrospinal Fluid Immunglobuline in Meningitis, Arch. Neurol. 25, S. 218-224, 1971

38) Pflughaupt K.W. et al.: IgG Bestimmung im Liquor cerebrospinalis mittels Lasernephelometer, Laborblätter 28, S. 37 ff., 1978

39) Poeck K., Neurologie, Springer Verlag, 1977

40) Reiber H.: Quantitative Bestimmung der lokal im Zentralnervensystem synthetisierten IgG-Franktion des Liquors, Journal for Clinical Chemistry and Biochemistry 17, S. 587-591, 1979

41) Reiber H.: Eine aktuelle Darstellung des Liquorproteinprofils zur Differentialdiagnose von Schrankenstörungen und entzündlichen Prozessen im ZNS, akt. Neurol. 7, 124-134, 1980

42) Riddoch D. et al.: Immunglobulin Levels in the Cerebrospinal Fluid, Brit. Med. Journal 1, S. 396-399, 1970

43) Scheiffarth F. et al.: Differentiation of Lymphocytes in Cerebrospinal Fluid in Disorders of the Central Nervous System, Klin. Wochenschrift 55, S. 903-906, 1977

44) Schliep G. et al.: Quantitation of High-Molecular Proteins in Cerbrospinal Fluids, Zeitung für klin. Chemie 12, S. 367-369, 1974

45) Schliep G. et al.: $_2$-Macroglobulin Level in Cerebrospinal Fluid, a Parameter for the Conditions of the Blood - CSF Barrier, J. Neurol. 207, S. 171-181, 1974

46) Schliep G. et al.: Serum Protein Gradients, the Blood-Brain Barrier and the Local Immune Response, Journal of Neurology 218, S. 77-96, 1978

47) Schmidt C.F.: Central Nervous Circulation Fluids and Barrier Introduction, Handbook of Physiology, Neurophysiol. 3, S. 1745-1750

48) Schuller E. et al.: Electroimmunodiffusion of $_2$M, IgA and IgM in Nanogram Quantities with Hydroxyaethylcellulose-Agarose Gel, Application to Unconcentrated CSF, Clinica

Chimica Acta 42, S. 5-13, 1972

49) Schuller E. et al.: L'Analyse des reactions immunitaires du liquide cephalorachidien, un essay de classification neuro - immunologique, Pathol. Biol. 25, S. 485-492, 1977

50) Schuller E. et al.: Das Eiweißspektrum des Liquors im Verlauf der multiplen Sklerose, Nervenheilkunde Suppl. 11, S. 104 ff., 1969

51) Siegenthaler W. et al.: Klinische Pathophysiologie, 3. Auflage 1976, Georg Thieme Verlag Stuttgart

52) Stenuit J.: Correlation between the Cytology and the Protein Pattern of the Cerebrospinal Fluid and Cerzain Clincal Parameters in Multiple Sklerosis, Acta Neurol. Belg. 72, S. 265-278, 1972

53) Tavolto B. et al.: MS Diagnostic-Test: A Comparison of Different Electrophoretic and Immunologic Methods for CFS - IgG Estimation, Clinica della Malattie nervose e Mentali dell'Universita di Padova

54) Tourtellotte W.W. et al.: Multiple Sclerosis, Brain IGG and Albumin, Nature 214, S. 683 ff., 1967

55) Tourtelotte W.W. et al.: Interaction of Local Central Nervour System Immunity and Systemic Immunity in the Spread of Multiple Sclerosis Demyelination, in Wolfgram F., Ellison G.W., Stevens J.M., Andrews: Multiple Sclerosis, Immunology, Virology and Ultrastructure, Academic Press, New York - London, S. 285-332, 1972

56) Tourtellotte W.W. et al.: J. Neuropath. Exp. Neurol. 25, S. 167, 1966

57) Tourtellotte W.W. et al.: Immunglobulins in Multiple Sclerosis White Matter, American Assosciation of Neuropathologists, 167-169

58) Tourtellotte W.W. et al.: Multiple Sclerosis. Measurement and Validation of Central Nervous System IgG Synthesis Rate, Neurology 30, 240-244, 1980

59) Weisner B., Bernardt W.: Protein Fractions of Lumbar, Cisternal and Ventricular Cerebrospinal Fluid, Journal of Neurological Sciences 37, S. 205-214, 1978

60) Weisner B. et al.: Zusammenhang der Immunglobulinkonzentration in Liquor und Serum, Fortschr. der Med. 96, 1865-1869

61) Yahr M.D. et al.: Further Studies on the Gamma Globulin Content of the Cerebrospinal Fluid in Multiple Sclerosis and Other Neurological Disorders, Ann. N.Y. Acad. Sci. 58, S. 613-624, 1954

Tests und Berechnung

Normalverteilung
Mittelwert und Streuung
U - Test
Spearman'sche Rangkorrelation

Literaturangaben zum statistischen Teil

E. Kreyszig: Stat. Methoden und Ihre Anwendungen, 4. Auflage, Vandenhoeck u. Ruprecht, 1974

Pfanzagl, J.: Allgemeine Methodenlehre der Statistik II. 2. Aufl., Berlin 1966 (Mittelwert, t-Test, Korrelation, Rangkorrelation, x^2-Test)

Weber, E.: Grundriß der biologischen Statistik, 4. Aufl., Jena 1961 (U-Test, Wilcoxon-Test)

Van der Waerden, B.L.: Mathematische Statistik, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1957 (Test auf Normalverteilung)

Dixon, W.J.: BMDP, Biomedical Computer Programs, P-Series, Berkeley 1977

Knauer, B. und Brugger, G.: SPSW, Statistik-Programmsystem Würzburg. Eine erweiterungsfähige Programmiersprache für statistische Zwecke, Berichte aus dem Rechenzentrum der Universität Würzburg, August 1978

Rausche, A.: PSYST 200. Ein Dateiorientiertes Programmsystem zur multivariaten Datenanalyse, Würzburg 1979

Die Datenverarbeitung erfolgte auf der Rechenanlage TR 440 des Rechenzentrums der Universität Würzburg. Dabei wurden die Programmsysteme SPSW (Knauer-Brugger), PSYST 200 (Rausche) und Zeichenprogramme zur medizinischen Statistik(Haubitz) benutzt (MEDASP).

L e b e n s l a u f

Am 21. Juni 1954 wurde ich, Christine Maria Seufert, geb. Worm, als Tochter von Herwig Worm und seiner Ehefrau Ingeborg in Friedberg in Hessen geboren.

Von April 1961 an besuchte ich bis zur vierten Klasse die Grundschule in Karlsruhe. Danach wechselte ich in das Private Mädchengymnasium St. Dominikus in Karlsruhe über. Dort bestand ich 1973 das Abitur.

Im Sommersemester 1974 begann ich das Studium der Humanmedizin an der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg. Hier war ich ohne Unterbrechung immatrikuliert.

Meine Ausbildung im Praktischen Jahr erhielt ich in den Fächern Chirurgie am Lehrkrankenhaus Coburg, Innere Medizin an der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg und in Augenheilkunde an der Universitäts-Augenklinik Würzburg.

Im Oktober 1980 beendete ich mein Studium mit dem Dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung.

Christine Seufert

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80